

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



АНТОНОВА
Мария Михайловна

**НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1-МОНО- И 1,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ
3a,6a-ДИФЕНИЛГЛИКОЛЬУРИЛОВ И ИХ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫХ
ОБЪЕКТОВ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ**

(02.00.03 - органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
профессор, д.х.н., **А. Н. Кравченко**

Москва - 2014

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 Синтез имидазолинонов конденсацией ацилоинов и мочевины	9
1.2 Синтез имидазолинонов внутримолекулярной циклизацией уреидоацеталей, уреидо-1,3-оксазианов и уреидокетонов	12
1.2.1 Синтез имидазолинонов на основе уреидоацеталей	13
1.2.1.1 Синтез имидазолинонов взаимодействием α -аминоацеталей с изоцианатами (подход I)	14
1.2.1.2 Синтез имидазолинонов из α -аминоацеталей и амидов (подход II)	17
1.2.1.3 Синтез имидазолинонов конденсацией изоцианатоацеталей с первичными аминами (подход III)	20
1.2.2 Синтез имидазолинонов на основе уреидо-1,3-оксазианов	21
1.2.3 Синтез имидазолинонов на основе уреидокетонов	25
1.2.3.1 Синтез имидазолинонов из α -кетаминных и замещенных изоцианатов	25
1.2.3.2 Синтез имидазолинонов на основе монозамещенных мочевины	27
1.2.3.3 Другие методы синтеза имидазолинонов	31
1.3 Синтез 1-замещенных имидазолонов на основе имидазолидин-2,4-дионов	32
1.4 Трансформация 1 <i>H</i> -имидазол-3-оксидов в имидазолиноны	38
1.4.1 Химическая изомеризация <i>N</i> -оксидов	38
1.4.2 Синтез имидазолинонов термической изомеризацией <i>N</i> -оксидов	43
1.4.3 Синтез имидазолинонов фотохимической изомеризации <i>N</i> -оксидов	44
1.4.4 Спонтанная изомеризация <i>N</i> -оксидов в имидазолиноны	44
1.5 Синтез имидазолинонов модификацией 1 <i>H</i> -имидазол-2(3 <i>H</i>)-онов	45
1.6 Другие методы синтеза имидазолинонов	48
1.6.1 Формирование имидазолинового цикла из соединений, не содержащих гетероциклические фрагменты	48
1.6.2 Синтез имидазолинонов трансформацией других гетероциклических систем	55
1.6.2.1 ANRORC-Трансформации гетероциклов в имидазолиноны	55
1.6.2.2 Другие трансформации гетероциклов в имидазолиноны	58
1.6.3 Фотохимические методы синтеза имидазолинонов	64
1.6.4 Синтез имидазолинонов из 1,3-дизамещенных 1 <i>H</i> -имидазол-2(3 <i>H</i>)-онов	66
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	68
2.1 Синтез исходных мочевины, 1-замещенных имидазолонов, производных имидазооксазолона, имидазооксазинона, имидазооксазепинона и 1-метилимидазолидин-2-тиона	68
2.1.1 Синтез исходных 1-замещенных мочевины	68
2.1.2 Синтез 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1 <i>H</i> -имидазол-2(5 <i>H</i>)-онов	69
2.1.3 Новая трансформация 1-замещенных 1 <i>H</i> -имидазол-3-оксидов	74
2.1.4 Синтез производных имидазооксазолона, имидазооксазинона и имидазооксазепинона	76

2.1.5 Синтез 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона	79
2.2 Новый метод синтеза 1-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -диарилзамещенных гликоль урилов.....	80
2.3 Изучение возможности синтеза 1-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -диарилзамещенных тиогликоль урилов	85
2.4. Новые региоселективные синтезы 1,6-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	87
2.4.1 Новые синтезы 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов с <i>N</i> -гидроксиалкильными заместителями.....	89
2.4.1.1 Направленный синтез 1,6-ди(гидроксиалкил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	89
2.4.1.2. Региоселективный синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -диарилгликоль урилов на основе их бициклических предшественников	91
2.4.1.3 Региоселективный синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -диарилгликоль урилов на основе алкилимидазолонов.....	93
2.4.2. Региоселективный синтез 1,6-диалкил-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов на основе 1-алкилимидазолонов с 1-алкилмочевинами.....	96
2.4.2.1. Синтез симметрично 1,6- и 1,4-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	96
2.4.2.2. Синтез несимметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	99
2.4.3. Синтез 1-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -трифенилгликоль урилов	101
2.4.4 Диастереоселективные синтезы 1,4- и 1,6-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов и тиогликоль урилов	104
2.3.4.1 Изучение возможности синтеза энантимерно чистых тиогликоль урилов	104
2.4.4.2 Диастereo- и региоселективный синтез 1-алкил(гидроксиалкил)-6-((<i>R</i>)-1-фенилэтил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	105
2.5 Новый метод синтеза 4-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенил-2-тиоксотетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>d</i>]тиазол-5(3 <i>H</i>)-онов.....	113
2.6 Супрамолекулярная организация синтезированных соединений в кристалле	121
2.6.2 Особенности супрамолекулярной организации 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенил-1-этил-гликоль урила	126
2.6.3 Особенности супрамолекулярной организации 1,6-ди(гидроксиалкил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	127
2.6.4 Особенности супрамолекулярной организации симметрично 1,6-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	129
2.6.5 Особенности супрамолекулярной организации несимметрично 1,6-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	133
2.6.7 Особенности супрамолекулярной организации симметрично и несимметрично 1,4-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликоль урилов	134
2.6.8 Супрамолекулярная организация в кристаллах 1-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -трифенилгликоль урилов ..	135
2.6.9 Особенности супрамолекулярной организации гетероаналогов гликоль урилов-имидазотиазолов	137
2.7 Исследование фармакологической активности синтезированных соединений.....	140
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	146
3.1 Синтез 1-замещенных мочевины	146
3.2 Общий метод синтеза 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1 <i>H</i> -имидазол-2(5 <i>H</i>)-онов	147
3.3 Методы синтеза имидазолинонов	150
3.4 Синтез 1-замещенных 4,5-дифенил-1 <i>H</i> -имидазол-3-оксидов	153

3.5 Синтез 2-(гидроксиимино)-1,2-дифенилэтанона	155
3.6 Синтез 1-замещенных 5-метокси-4,5-дифенил-1 <i>H</i> -имидазол-2(5 <i>H</i>)-онов	155
3.7 Синтез сокристаллизата 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1- <i>b</i>]оксазола и 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтанона (1:1).....	156
3.8 Синтез (7 <i>R</i> *,7 <i>aR</i> *)-7-гидрокси-7,7 <i>a</i> -дифенилтетрагидроимидазо[5,1- <i>b</i>]оксазол-5(6 <i>H</i>)-она	156
3.9 Синтез (8 <i>R</i> *,8 <i>aR</i> *)-8-гидрокси-8,8 <i>a</i> -дифенилтетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[5,1- <i>b</i>][1,3]оксазин-6(7 <i>H</i>)-она	156
3.10 Синтез 9,9 <i>a</i> -дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1- <i>b</i>][1,3]оксазепин-7(9 <i>aH</i>)-она	157
3.11 Синтез (3 <i>aR</i> *,10 <i>aS</i> *)-3,3 <i>a</i> ,10,10 <i>a</i> -тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1- <i>b</i> :5',1'- <i>g</i>][1,6,3,8]диоксадиазецин-1,8(3 <i>aH</i> ,10 <i>aH</i>)-диона	157
3.12 Синтез 8,8 <i>a</i> -бис(4-метоксифенил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -имидазо[5,1- <i>b</i>][1,3]оксазин-6(8 <i>aH</i>)-она.....	158
3.13 Синтез (4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-гидрокси-4-метокси-1-метил-4,5-дифенилимидазолдин-2-тиона	158
3.14 Общий метод синтеза 1-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дионов.....	158
3.15 Синтез 1,6-бис(2-гидроксиэтил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона	162
3.16 Синтез 1-(2-гидроксиэтил)-6-(3-гидроксипропил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона	163
3.17 Синтез 1,6-бис(2-гидроксипропил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона	163
3.18 Синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -диарилгликольурилов	164
3.19 Синтез (4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-4-гидрокси-5-метокси-1-пропил-4,5-дифенилимидазолин-2-она	168
3.20 Методы синтеза симметрично и несимметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дионов	168
3.21 Общий метод синтеза 1-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -трифенилтетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дионов	174
3.22 Синтез ((<i>R</i>)-1-фенилэтил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтиогликольурилов	176
3.23 Синтез ((<i>R</i>)-1-фенилэтил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилгликольурилов	177
3.24 Синтез (3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-1-(2-гидроксиэтил)-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенил-6-((<i>R</i>)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5- <i>d</i>]имидазол-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона	182
3.25 Общий метод синтеза 4-замещенных 3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенилтетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>d</i>]тиазол-2,5(3 <i>H</i>)-дионов	182
3.26 Синтез 3 <i>a</i> ,4,6 <i>a</i> -прифенилтетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>d</i>]тиазол-2,5(3 <i>H</i>)-диона 52е и 3 <i>a</i> ,6,6 <i>a</i> -трифенил-2-тиоксотетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>d</i>]оксазол-5(3 <i>H</i>)-она	185
3.27 Синтез 4-метил-3 <i>a</i> ,6 <i>a</i> -дифенил-5-тиоксогесагидро-2 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>d</i>]тиазол-2-она	186
4 ВЫВОДЫ	188
5 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	190
6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	191
7 ПРИЛОЖЕНИЯ	206

ВВЕДЕНИЕ

Создание новых подходов к синтезу практически значимых гетероциклических соединений является одной из важнейших фундаментальных задач органической химии.

Гликольурилы (тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионы) являются классом соединений, который нашел применение в различных отраслях промышленности, медицине и сельском хозяйстве. Значительный вклад в развитие химии гликольурилов в последние годы вносят работы лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН, и основным достижением этих исследований является внедрение в медицинскую практику дневного транквилизатора мексикара (или адаптола). Наряду с ноотропной, нейротропной, седативной и цитотоксической активностью спектр фармакологического действия гликольурилов постоянно расширяется. Среди 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов выявлены вещества, влияющие на цитохром-Р-450-зависимую монооксигеназную систему печени. В настоящее время начинает развиваться новое перспективное направление использования гликольурилов в супрамолекулярной химии для изучения процессов самоорганизации и самосборки молекул. Важные супрамолекулярные свойства выявлены у 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов. Например, на основе 1-замещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов получают новые типы молекулярных клипс и кавитандов. Для 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов был установлен факт генерации хиральности в кристаллах ахиральных соединений (возникновение хиральности за счет стабилизации конформеров ахиральных соединений). Кроме того, 1,6-дизамещенные гликольурилы используются в качестве матриц для проведения конденсации Кляйзена или билдинг-блоков для синтеза ациклических кукурбит[*n*]урилов. Однако, эти соединения мало доступны из-за того, что имеющиеся методы их синтеза исчерпаны. Тио- и гетероаналоги гликольурилов практически не изучены, так как подходы к их получению не разработаны, хотя они могут представлять не меньший интерес. Поэтому развитие химии 1-моно- и 1,6-дизамещенных гликольурилов и их гетероаналогов является актуальным.

В связи с этим целью исследования является разработка новых методов синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов – перспективных объектов супрамолекулярной химии.

Для выполнения поставленной цели в работе предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать методы получения неописанных исходных соединений: 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов (имидазолонов), диарилпроизводных 7,7*a*-

дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазолонов (имидазооксазолонов), 8,8*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазинонов (имидазооксазинонов).

2. Разработать общие новые региоселективные методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных гликольурилов и их тиоаналогов на основе конденсации синтезированных исходных соединений имидазолонов, имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинов и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона (1-метилимидазолидин-2-тиона) с широким кругом мочевины и тиомочевины.

3. Разработать диастерео- и региоселективные способы получения энантиомерно чистых 1,4- и 1,6-дизамещенных гликольурилов и тиогликольурилов с использованием новых реакций 1-(1-(*R*)-фенилэтил)мочевины с 1-алкилимидазолонами, имидазооксазолоном или 1-метилимидазолидин-2-тионом (1 подход) и 1-(1-(*R*)-фенилэтил)имидазолон с мочевиной, 1-алкилмочевинами и 1-(2-гидроксиэтил)мочевиной (2 подход).

4. Исследовать взаимодействие 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH для разработки метода получения новых имидазотиазолов и имидазооксазолов - гетероаналогов гликольурилов.

5. Изучить процессы кристаллизации синтезированных соединений и особенности их самоорганизации в кристаллах.

6. Исследовать фармакологические свойства полученных соединений.

В результате выполнения работы впервые синтезированы бис(4-метоксифенил)имидазооксазин, 9,9*a*-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9*aH*)-он и недоступные ранее 1-замещенные 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны (имидазолон), в том числе энантиомерно чистые, на основе окисления 1-замещенных-4,5-диарил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов. Обнаружено новое направление взаимодействия 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она и HNO₃ (65%) с образованием трициклического продукта - (3*aR**,10*aS**)-3,3*a*,10,10*a*-тетраakis(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазецин-1,8(3*aH*,10*aH*)-диона (трицикла **20**). Выявлена новая трансформация 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол под действием уксусного ангидрида.

Впервые на основе конденсации мочевины с 1-замещенными имидазолонами, имидазооксазолоном, производными имидазооксазинона, имидазооксазепинона синтезированы недоступные ранее 1-замещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы. Тиомочевина в аналогичные реакции не вступает, а проявляет присущие ей восстановительные свойства.

Выявлены новые региоселективные реакции имидазооксазолонов или имидазооксазинонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами и получены недоступные ранее 1,6-дигидроксиалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы.

На основе изучения двух подходов: реакций имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинонов с 1-алкилмочевинами или взаимодействий 1-алкилимидазолонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами с высокой региоселективностью получены недоступные ранее 1-(гидроксиалкил)-6-метил-3*a*,6*a*-диарилгликольурилы с количественными выходами. При использовании первого подхода исследованные реакции имеют общий характер только с 1-метилмочевинной. С удлинением алкильной цепи в мочевинах и бициклах изученные взаимодействия имеют ограничения: имидазооксазолон взаимодействует с 1-этил(пропил, бутил)мочевинами, имидазооксазинон реагирует лишь с этилмочевинной, а имидазооксазепинон не вступает в аналогичные реакции. Для объяснения и подтверждения полученных результатов проведены квантово-химические расчёты.

При исследовании новых региоселективных реакций 1-алкилимидазолонов с 1-алкилмочевинами разработан общий метод получения широкого круга не описанных ранее 1,6-диалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов. Установлено, что селективность образования 1,6-дизамещенных гликольурилов по отношению к 1,4-диалкилзамещенным гликольурилам возрастает с удлинением алкильной цепи в исходных реагентах. Синтез 1-замещенных 3*a*,6*a*-трифенилгликольурилов может быть осуществлен с высокой региоселективностью только на основе реакции 1-алкилимидазолонов с 1-фенилмочевинной.

Впервые в результате изучения реакции 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной диастерео- и региоселективно получен энантимерно чистый 1,6-дизамещенный тиогликольурил - (3*aR*,6*aS*)-6-метил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо-[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он, для которого методом РСА установлена абсолютная конфигурация асимметрических атомов углерода. 1,4-Дизамещенные диастереомеры кристаллизуются в виде сокристаллизата.

Для разработки новых диастереоселективных методов синтеза энантимерно чистых гликольурилов исследованы 2 подхода: взаимодействие 1-алкилимидазолонов и имидазооксазолона **11** с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакция (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевинами. Показано, что все изученные реакции протекают с высокой диастерео- и региоселективностью и приводят к образованию энантимерно чистых 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов, для которых определена относительная конфигурация мостиковых атомов углерода. Предложены предположительные механизмы диастерео- и региоселективного образования 1,6-дизамещенных гликольурилов.

Впервые исследованы реакции 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH и на их основе разработан оригинальный высоко селективный общий метод синтеза 4-

замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов). Предложен вероятный механизм их образования.

Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений и с помощью РСА подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле. Установлено, что 1,6-, 1,4-дизамещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы и имидазотиазолы являются перспективными объектами супрамолекулярной химии и могут использоваться в инженерии кристаллов.

В результате проведенных исследований разработаны общие методы направленного синтеза широкого круга новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов, в том числе энантиомерно чистых, а также 4-замещенных имидазотиазолов с использованием универсальной общей методики: кипячение реакционных масс в MeCN в течение 20 минут в условиях кислотного катализа.

Разработан метод синтеза недоступных ранее 1-замещенных 4,5-дифенилимидазолонов с различными заместителями у атомов азота.

Предложен метод синтеза неизвестных ранее 1-гидроксиэтил(гидроксипропил, гидроксibuтил)-4,5-дифенилимидазолинов на основе восстановления соответствующих производных имидазооксазолона, имидазооксазинона и имидазооксазепинона с помощью тиомочевины.

Разработанные синтетические подходы могут быть в дальнейшем использованы в органическом синтезе и синтезе новых потенциально биологически активных соединений.

К настоящему времени среди всех типов синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действием.

Проведенные исследования поддержаны грантами РФФИ № 14-03-31676 (2014-2015 г.г.) и № 14-03-00556 (2014-2016 г.г.), проектами Программы Президиума РАН 8-П «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» (2013 г., 2014 г.).

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза 1-замещенных имидазолинонов – предшественников исходных соединений (1-замещенных имидазолонов) в синтезе гликольурилов и их гетероаналогов, основных результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и протоколов биологических исследований.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В связи с задачами исследования нами проведен анализ литературных данных по методам синтеза 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов (имидазолинонов), которые являются предшественниками 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов (имидазолонов) – новых исходных соединений в синтезе гликольбурилов. Кроме того, они представляют самостоятельный интерес, являясь перспективными биологически активными соединениями. Они проявляют противогрибковые [1], противовоспалительные, противоопухолевые, кардиостимулирующие свойства [2], антиоксидантную [3,4], вазодилаторную [4], ангиотензивную [5], цитотоксическую [6], гербицидную, инсектицидную [7,8] активности. Они являются также регуляторами роста [7], инотропными агентами [9], антиконвульсантами [4], антагонистами дофаминовых рецепторов [10,11], агонистами различных рецепторов [2,12], в том числе простагландиновых [4], ингибиторами тирозинфосфатазы [13] и ренина [5].

Обзоров по синтезу имидазолинонов до настоящего времени не опубликовано. Представленные в литературе методы синтеза 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов развивались в двух основных направлениях. Первое направление включает реакции, в которых молекула имидазолинона формируется из ацилоинов и мочевины или внутримолекулярной циклизацией уреидоацеталей, уреидо-1,3-оксазинанов и уреидокетонов. Второе направление представлено трансформациями уже сформированных молекул – производных имидазола: имидазолидин-2,4-дионов, 1-замещенных 1*H*-имидазол-3-оксидов и незамещенных по атомам азота 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов.

1.1 Синтез имидазолинонов конденсацией ацилоинов и мочевины

Одним из наиболее простых методов синтеза имидазолинонов **1a-i** является конденсация ацилоинов **2a-e** с монозамещенными мочевины **3a-f** (схема 1, табл 1) [10,14-18]. Реакции протекают с использованием различных растворителей (AcOH [17,18], (CH₂OH)₂ [14,15], толуол [10]) как в условиях кислотного катализа (AcOH [17,18], TFA [10]), так и при его отсутствии [10,14-16]. В литературе представлен один пример получения соединений **1** сплавлением реагентов (бензоина **2a** и фенолмочевины **3b**) [16].

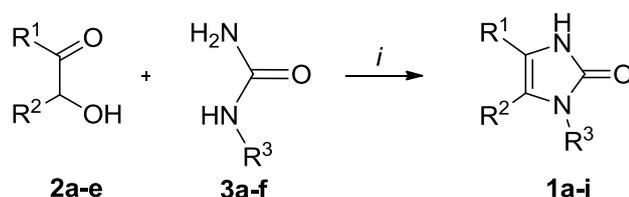
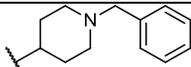
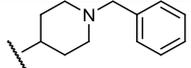
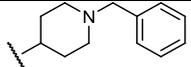
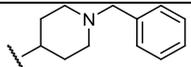


Схема 1

Таблица 1 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1a-i**

№	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1 , %	Ссылка, [№]
1	Ph 1a, 2a	Ph 1a, 2a	Me 1a, 3a	(CH ₂ OH) ₂ , 180 °С, 1 ч	43	14
				(CH ₂ OH) ₂ , 180 °С, 1.5 ч	40	15
2	Ph 1b, 2a	Ph 1b, 2a	Ph 1b, 3b	170 °С, 7 ч	70	16
				AcOH, <i>t</i> , 7 ч	43	17
				(CH ₂ OH) ₂ , 180 °С, 1 ч	-	14
3	Ph 1c, 2a	Ph 1c, 2a	(CH ₂) ₅ COOH 1c, 3c	AcOH, кип., 7 ч.	н.у.*	18
4	Ph 1d, 2a	Ph 1d, 2a	(CH ₂) ₆ COOH 1d, 3d		н.у.*	18
5	Ph 1e, 2a	Ph 1e, 2a	(CH ₂) ₇ COOH 1e, 3e		20	18
6	Ph 1f, 2b	Me 1f, 2b	 1f, 3f	TFA, толуол, кип., 2 ч	2	10
7	Me 1g, 2c	Ph 1g, 2c	 1g, 3f		9	10
8	4-ClC ₆ H ₄ 1h, 2d	Me 1h, 2d	 1h, 3f		н.у.*	10
9	Me 1i, 2e	4-ClC ₆ H ₄ 1i, 2e	 1i, 3f		н.у.*	10

В подобного рода циклизациях наиболее изучен 2-гидрокси-1,2-дифенилэтанон (бензоин) **2a**. Его реакции с монозамещенными мочевинами **3a-e** проводят в (CH₂OH)₂ [14] или AcOH [18] при высоких температурах в течение 1-7 ч, используя 4-кратный избыток мочевины **3**, т.к. в условиях реакции они частично разлагаются с выделением аммиака (табл. 1, строки 1-5).

Y.B. Kim и соавторы предлагают следующий механизм этого превращения [14]. При конденсации бензоина **2a** и метилмочевины **3a** образуется интермедиат **A**, который в условиях реакции таутомеризуется в енол **B**, а затем в кетон **C**, претерпевающий внутримолекулярную циклизацию до имидазолинона **1a** (схема 2).

* Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

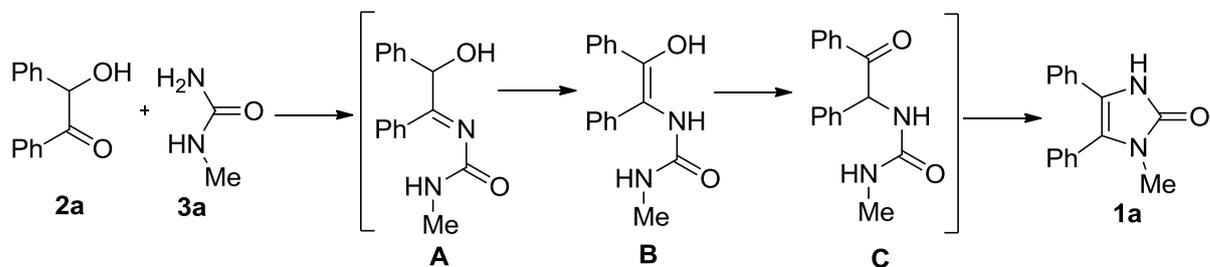


Схема 2

Однако фенолмочевина **3b** не вступает в аналогичные превращения, т.к., по мнению авторов, циклизации препятствуют стерические и электронные факторы [14]. В этом случае интермедиат **D** (аналогичный интермедиату **C**, схема 2) реагирует со второй молекулой фенолмочевины **3b** с образованием амида **E**, который диспропорционирует на дифенолмочевину **4a** и 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-он **5a** (схема 3).

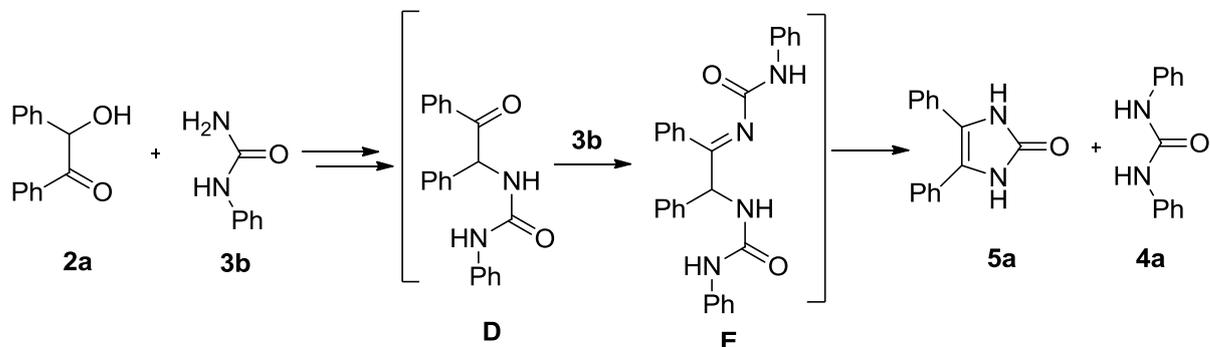


Схема 3

1,4,5-Трифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-он **1b** был синтезирован из бензоина **2a** и мочевины **3b** в отсутствие растворителя [16] или при нагревании в AcOH [17] (схема 4, табл. 1, строка 2).

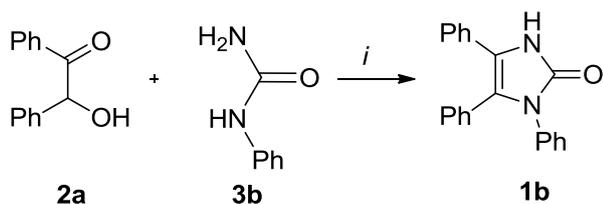


Схема 4

Взаимодействие α -гидроксикетона **2a** и ω -уреидоалкановых кислот **3c-e** осуществляли при кипячении в течение 7 ч с использованием ледяной уксусной кислоты не только в роли катализатора, но и в качестве растворителя (табл. 1, строки 3-5) [18]. Синтезированные имидазолиноны **1c-e** проявили себя как соединения, обладающие антиатеросклеротической и анальгетической активностью.

Конденсацию 1,2-дизамещенных 2-гидроксиэтанонов **2b-e** с монозамещенной мочевиной **3f** проводили при кипячении в толуоле в течение 2 ч., используя TFA в качестве катализатора (табл. 1, строки 6-9) [10]. Выход продуктов **1f-i** составил 2-9%.

К достоинствам этого метода синтеза следует отнести простоту и одностадийность процесса. Однако существенным недостатком такого подхода является использование 4-кратного избытка мочевины, т.к. в некоторых случаях в условиях реакции из-за высокой температуры происходит ее деструкция. В связи с этим в литературе развивались и другие подходы к формированию имидазолинонов **1**.

1.2 Синтез имидазолинонов внутримолекулярной циклизацией уреидоацеталей, уреидо-1,3-оксазинанов и уреидокетонов

Широко представлены методы получения имидазолинонов **1** на основе внутримолекулярной циклизации уреидоацеталей **6** [1,19-41], уреидо-1,3-оксазинанов (защищенных уреидоальдегидов) **7** [11,12] или уреидокетонов **8** [2,3,6,25,42-47], причем эти подходы связаны между собой общностью протекающих процессов (схема 5).

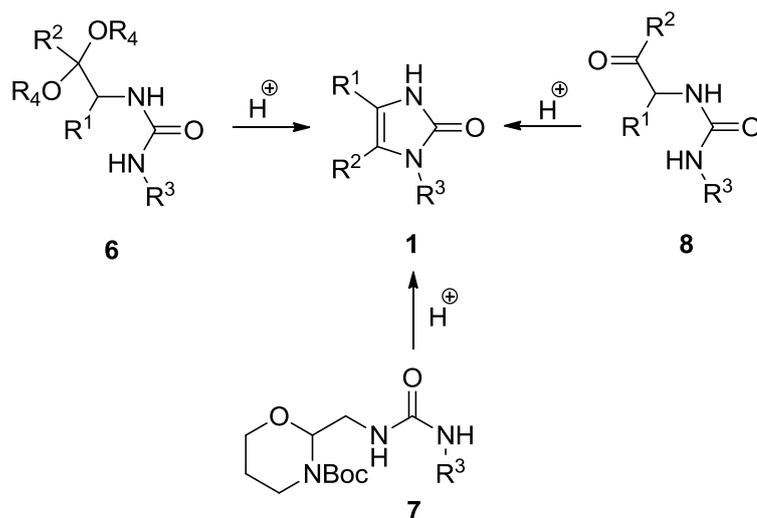


Схема 5

В кислой среде уреидоацеталь **6** или уреидо-1,3-оксазинан **7** в присутствии воды трансформируются в соответствующий уреидоальдегид **F**. Неподделенная электронная пара $NH(1)$ -фрагмента **F** атакует электрофильный атом углерода $C(5)$ с генерацией после протонирования катиона **G**. Далее происходит отщепление протона с образованием интермедиата **H**, который гидролизует до имидазолинона **1** (схема 6). Интермедиат **G** может быть генерирован также из уреидокетона **8** в присутствии кислот.

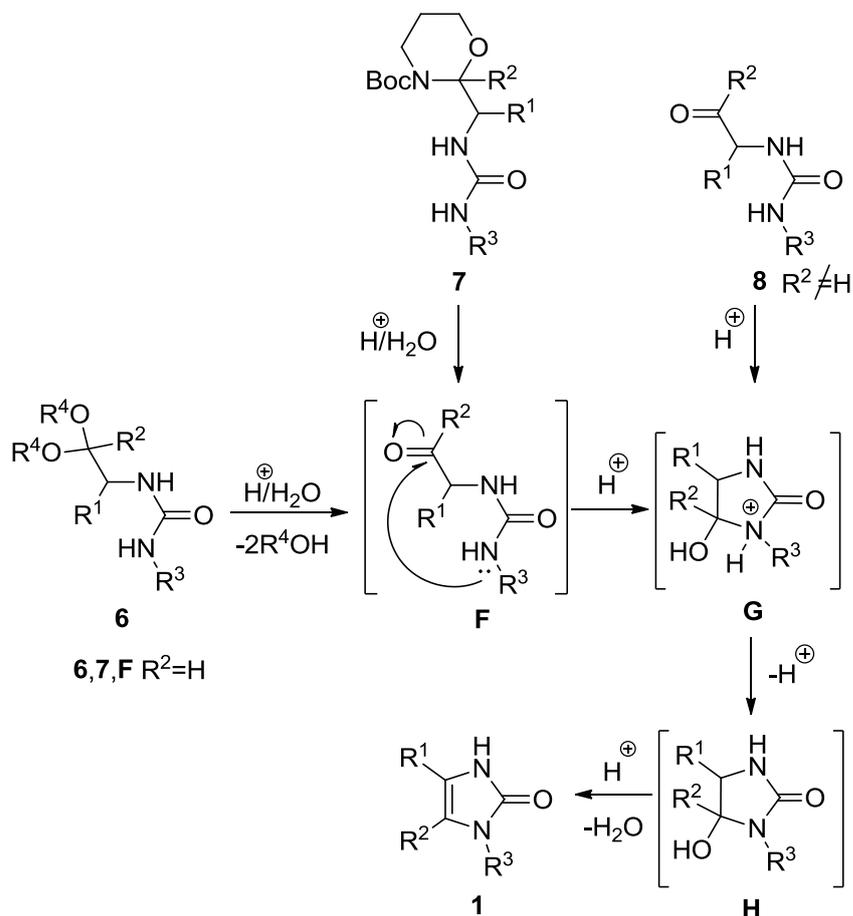


Схема 6

Синтез исходных соединений **6-8** осуществляется разными способами, и иногда они используются в синтезе имидазолинонов **1** без выделения, поэтому рассмотрим методы синтеза этих соединений в комплексе с их последующей циклизацией.

1.2.1 Синтез имидазолинонов на основе уреидоацеталей

Уреидоацетали **6** могут быть генерированы различными методами, такими как взаимодействие α -аминоацеталей **9** с изоцианатами **10** (подход **I**) [19-30] или амидами **11** (подход **II**) [1,31-40], а также конденсацией цианатоацеталей **12** с первичными аминами **13** (подход **III**) [41] (схема 7).

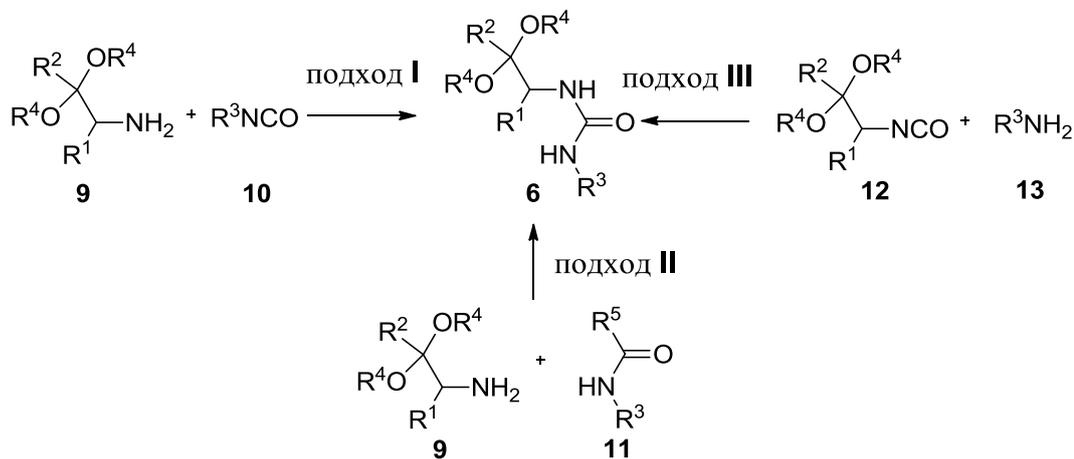


Схема 7

Полученные уреидоацетали **6** претерпевают внутримолекулярную циклизацию в имидазолинон **1** в присутствии различных кислот, таких как HCl [1,19,21, 22, 24, 25, 28-30, 33-37, 40], TFA [20,23], AcOH [26,41], HCO₂H [27,31,38], H₂SO₄ [32] (схема 5).

1.2.1.1 Синтез имидазолинонов взаимодействием α-аминоацеталей с изоцианатами (подход I)

Взаимодействие α-аминоацеталей **9** с изоцианатами **10** наиболее широко представлено на примере 2,2-диметоксиэтиламина **9a** (схема 8, табл. 2). Эти реакции осуществляются с использованием различных растворителей, таких как MeCN (табл. 2, строка 1), CH₂Cl₂ (табл. 2, строки 2,9,16,17), MeOH (табл. 2, строки 10,11) и бензол (табл. 2, строки 12-15), а также в их отсутствии (табл. 2, строки 3-8). Реакции проводятся при комнатной температуре (табл. 2, строки 1-11), кипячении (табл. 2, строки 12-15) или охлаждении (табл. 2, строки 3-8), при этом продолжительность реакции колеблется от 30 мин до 3 дней. На втором этапе осуществляется кислотнокатализируемая циклизация синтезированных уреидоацеталей **6** с образованием имидазолинонов **1j-y** под действием HCl (табл. 2, строки 1,3-8,10-15), TFA (табл. 2, строки 2,9), AcOH (табл. 2, строка 16) и HCO₂H (табл. 2, строка 17).

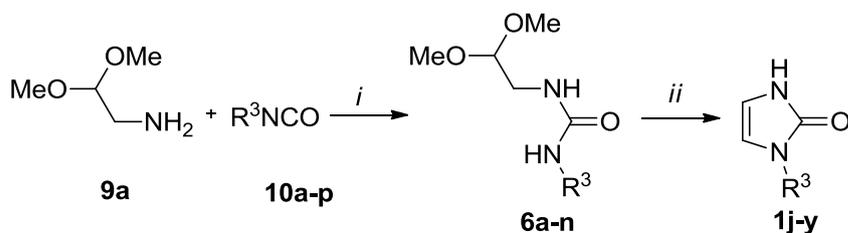
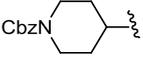
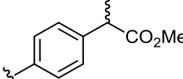


Схема 8

Таблица 2 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1j-y**

№	R ³	Условия реакции	Выход 1, %		Ссылка,[№]
			<i>i</i> , %	<i>ii</i> , %	
1	 1j, 6a, 10a	<i>i</i> : MeCN, к.т., 2 ч <i>ii</i> : HCl, MeOH/H ₂ O, к.т., 3 дня	н.у.*	90	19
2	 1k, 6b, 10b	<i>i</i> : CH ₂ Cl ₂ , к.т., 5 ч <i>ii</i> : TFA, MeCN, к.т., 6 ч	н.у.*	30	20
3	Ph 1l, 6c, 10c	<i>i</i> : 0 °C → к.т., 1 ч <i>ii</i> : HCl, к.т., 20 ч	89	65	21
4	2-MeOC ₆ H ₄ 1m, 6d, 10d		85	82	21
5	3-MeOC ₆ H ₄ 1n, 6e, 10e		95	97	21
6	PMP 1o, 6f, 10f		92	89	21
7	p-Tol 1p, 6g, 10g		н.у.*	85	22
8	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ 1q, 6h, 10h		н.у.*	85	22
9	3-BrC ₆ H ₄ 1r, 6i, 10i	<i>i</i> : CH ₂ Cl ₂ , к.т., 16 ч <i>ii</i> : TFA, MeCN, к.т., 4 ч	н.у.*	н.у.*	23
10	Me 1s, 10j	Только стадия <i>ii</i> : MeOH, HCl, к.т., 3 дня	-	93	24
11	Et 1t, 10k	Только стадия <i>ii</i> : MeOH, HCl, к.т., 20 ч	-	91	24
12	Ph 1l, 6c, 10c	<i>i</i> : PhH, кип., 30 мин <i>ii</i> : HCl, к.т., 20	н.у.*	82	25
13	3-ClC ₆ H ₄ 1u, 6j, 10l		н.у.*	67	25
14	4-ClC ₆ H ₄ 1v, 6k, 10m		н.у.	63	25
15	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ 1w, 6l, 10n		н.у.*	87	25
16	3-IC ₆ H ₄ 1x, 6m, 10o	<i>i</i> : CH ₂ Cl ₂ , к.т., 24 ч <i>ii</i> : 1) AcOH, H ₂ O, к.т., 17 ч, 2) 100 °C, 0.5 ч	85	28	26
17	CH ₂ COOEt 1y, 6n, 10p	<i>i</i> : CH ₂ Cl ₂ , к.т., 10 мин <i>ii</i> : 80%-ая HCO ₂ H, AcOH, 65 °C, 1 ч	н.у.*	н.у.*	27

* Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

Имидазолинон **1s** с выходом 95% был получен также из 3-метил-1-(2,2-диэтоксиэтил)-мочевины **6o** в MeOH при обработке HCl в течение 2 дней (схема 9) [24].

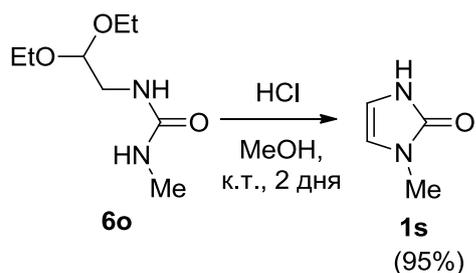


Схема 9

В статье [28] приводятся данные о синтезе имидазолинона **1z** из уреидоацетала **6p** под действием 4н HCl и дальнейшей обработкой 8н NaOH, однако выход составил менее 2% (схема 10). Кроме того, авторы не сообщают о методе синтеза соединения **6p**.

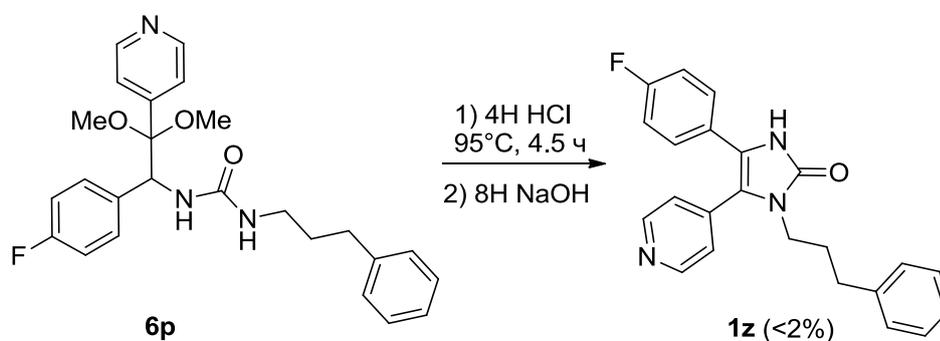


Схема 10

Взаимодействие 4-изоцианатопиперидинкарбоксилата **10q** и 2,2-диметоксиэтиламина **9a** описано в работах [29,30] (схема 11). В первом случае в присутствии Pd/C происходит снятие бензильной защиты, и при последующем гидролизе под действием HCl осуществляется внутримолекулярная циклизация с одновременным декарбоксилированием, что приводит к имидазолинону **1aa** с количественным выходом [29]. Во втором случае реакцию проводили в MeCN, после чего гидролиз осуществлялся с использованием HCl в MeOH/H₂O [30]. Выход соединения **1ab** составил 90%. Промежуточные уреидоацеталы не выделялись.

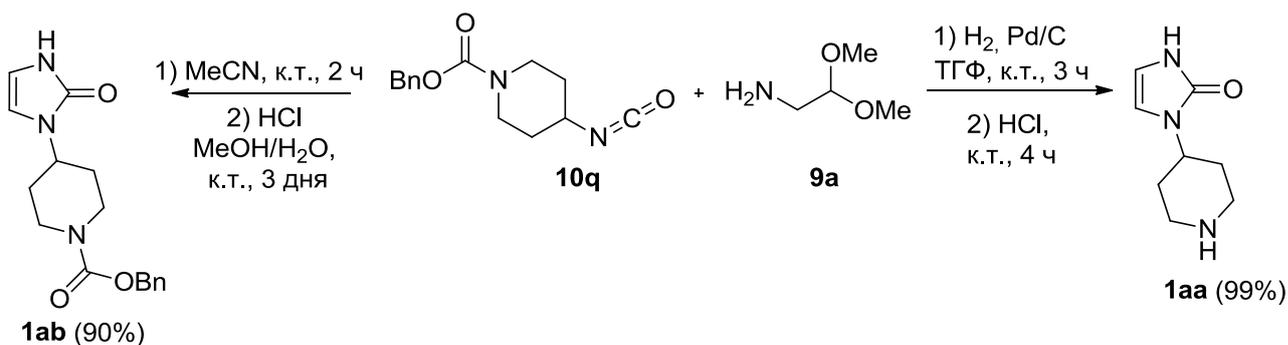


Схема 11

1.2.1.2 Синтез имидазолинонов из α -аминоацеталей и амидов (подход II)

В отличие от подхода I в подходе II вместо изоцианатов 10 используются амиды 11 (схема 12, табл. 3). Синтез соединений 1ac-au осуществляется взаимодействием α -аминоацеталей 9a,b с амидами 11a-s в среде ТГФ (табл. 3, строка 1), EtO(CH₂)₂OH (табл. 3, строка 2), пиридина (табл. 3, строки 3,18) или ацетонитрила (табл. 3, строки 15,16). Циклизация полученных уреидоацеталей 6q-ai проходит в присутствии кислот (HCO₂H (табл. 3, строки 1,19) или HCl (табл. 3, строки 3-18)).

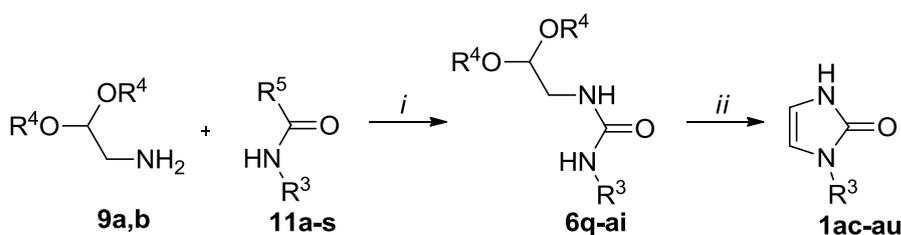
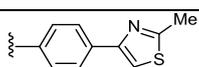
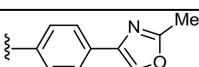
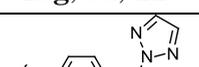
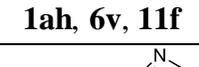
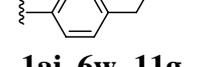
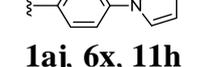
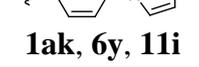
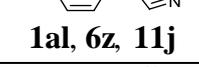
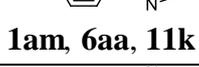
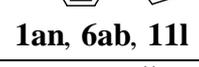
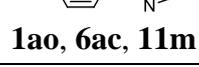
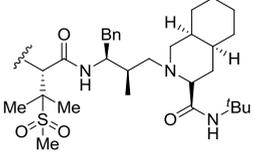
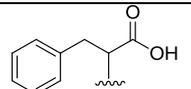
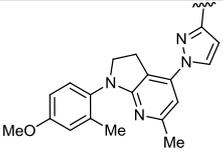
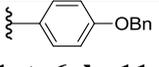
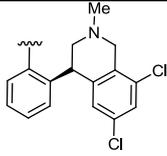


Схема 12

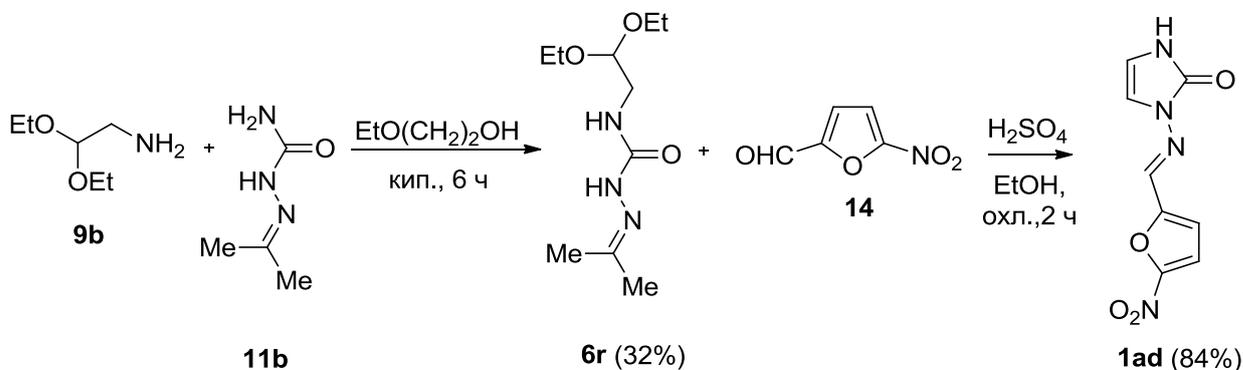
Таблица 3 Условия синтеза и выходы имидазолинонов 1ac-au

№	R ³	R ⁴	R ⁵	Условия реакции, <i>i,ii</i>	Выход, %	Ссылка [№]
1		Et 9b,6q		<i>i</i> : DMAP, Et ₃ N, ТГФ, 48 ч <i>ii</i> : HCO ₂ H, 75 °C, 3 ч	<i>i</i> : 53 <i>ii</i> : 99	31
2		Et 9b,6r	NH ₂ 11b	<i>i</i> : Et(CH ₂) ₂ OH, кип., 6 ч <i>ii</i> : 5-нитро-2-фуральдегид, H ₂ SO ₄ , EtOH, 2 ч	<i>i</i> : 32 <i>ii</i> : 84	32
3		Et 9b,6s	OPh 11c	<i>i</i> : Py, 60 °C, 3 ч <i>ii</i> : HCl, CH ₂ Cl ₂ , к.т., 45 мин	<i>i</i> : 84 <i>ii</i> : 45	33

№	R ³	R ⁴	R ⁵	Условия реакции, <i>i,ii</i>	Выход, %	Ссылка [№]	
4	 1af, 6t, 11d	Et 9b,6t	OPh 11d	<i>i</i> : 50°C, 3 ч <i>ii</i> : HCl, MeOH, H ₂ O, к.т., 14ч	60	1	
5	 1ag, 6u, 11e	Et 9b,6u	OPh 11e		73	1	
6	 1ah, 6v, 11f	Et 9b,6v	OPh 11f		81	1	
7	 1ai, 6w, 11g	Et 9b,6w	OPh 11g		82	1	
8	 1aj, 6x, 11h	Et 9b,6x	OPh 11h		98	1	
9	 1ak, 6y, 11i	Et 9b,6y	OPh 11i		57	1	
10	 1al, 6z, 11j	Et 9b,6z	OPh 11j		92	1	
11	 1am, 6aa, 11k	Et 9b,6aa	OPh 11k		<i>i</i> : 50°C, 3 ч <i>ii</i> : HCl, MeOH, H ₂ O, к.т., 14ч	85	1
12	 1an, 6ab, 11l	Et 9b,6ab	OPh 11l			86	1
13	 1ao, 6ac, 11m	Et 9b,6ac	OPh 11m			62	1
14	 1ap, 6ad, 11n	Et 9b,6ad	OPh 11n			79	1
15	 1aq, 6ae, 11o	Me 9a,6ae	O(4- NO ₂ C ₆ H ₄) 11o			<i>i</i> : Et ₃ N, MeCN, к.т., 2 ч <i>ii</i> : HCl, Me ₂ CO, к.т., 12 ч	<i>i</i> : 66 <i>ii</i> : 13
16	 1ar, 6af, 11p	Me 9a,6af	Cl 11p		<i>i</i> : Et ₃ N, MeCN, к.т., 2 ч <i>ii</i> : HCl, Me ₂ CO, к.т., 12 ч	<i>i</i> : 66 <i>ii</i> : 13	35

№	R ³	R ⁴	R ⁵	Условия реакции, <i>i,ii</i>	Выход, %	Ссылка [№]
17	 1as, 6ag, 11q	Me 9a,6ag	OPh 11q	Только стадия <i>ii</i> <i>ii</i> : HCl, Me ₂ CO, к.т., 12 ч	<i>ii</i> : 45	36
18	 1at, 6ah, 11r	Et 9b,6ah	OPh 11r	<i>i</i> : Py, 50 °C, 3 ч <i>ii</i> : HCl, MeOH, к.т., 84 ч	<i>i</i> : 94 <i>ii</i> : 80	37
19	 1au, 6ai, 11s	Et 9b,6ai	OPh 11s	Только стадия <i>ii</i> <i>ii</i> : HCO ₂ H, к.т., 2 ч;	н.у.*	38

Заслуживает отдельного внимания работа [32], в которой синтез 1-((5-нитрофурфуриден)амино)-4-имидазолин-2-она **1ad** осуществляется из семикарбазона **11b** и аминокетальдегида **9b** в 2-этоксиэтаноле с образованием 4-(2,2-диэтоксиэтил)семикарбазона **6r** (схема 13, табл. 3, строка 2). Кислотный гидролиз продукта **6r** в присутствии 5-нитрофурфура **14** приводит к желаемому продукту **1ad** с выходом 84%.



Также известен пример one-pot синтеза имидазолинона **1av** на основе взаимодействия первичного амина **13a** с фенилхлороформатом с последующим добавлением аминокетальа **9a** (схема 14) [39]. Выход продукта **1av** не указан.

* Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

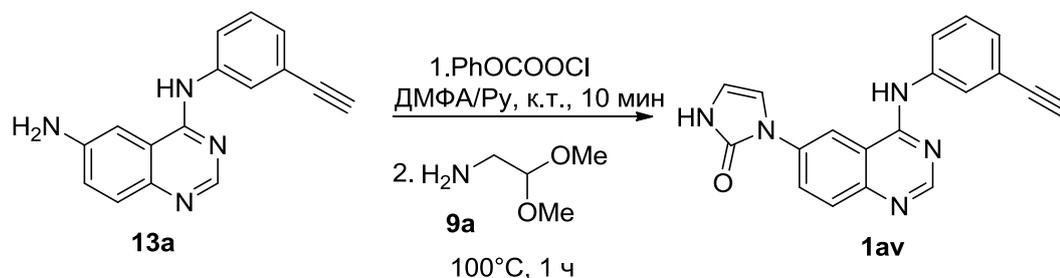


Схема 14

Синтез имидазолинона **1aa** с количественным выходом осуществлен посредством кислотного гидролиза уреидоацетала **6aj** (схема 15), который был получен при взаимодействии 2,2-диметоксиэтанамина **9a** с амидом **11t**, синтезированным из первичного амина **13b** обработкой трифосгеном [40].

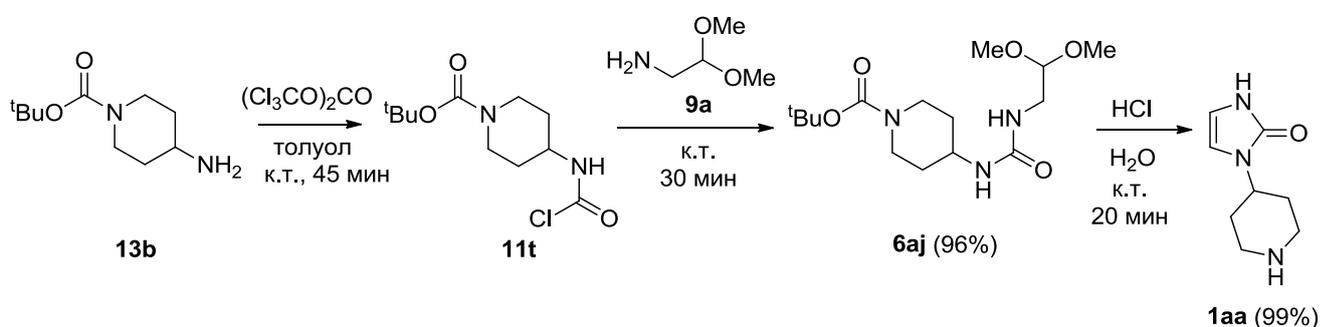


Схема 15

1.2.1.3 Синтез имидазолинонов конденсацией изоцианатоацеталей с первичными аминами (подход III)

Подход **III** только начинает развиваться. В литературе известен пример генерации молекулы уреидоацетала **6ak** посредством взаимодействия изоцианатоацетала **12a** с первичным амином **13c** в дихлорметане в присутствии Et₃N в течение 8 ч (схема 16) [41]. Далее продукт подвергают кислотному гидролизу в HCO₂H/AcOH до имидазолинона **1aw** (выход 28%).

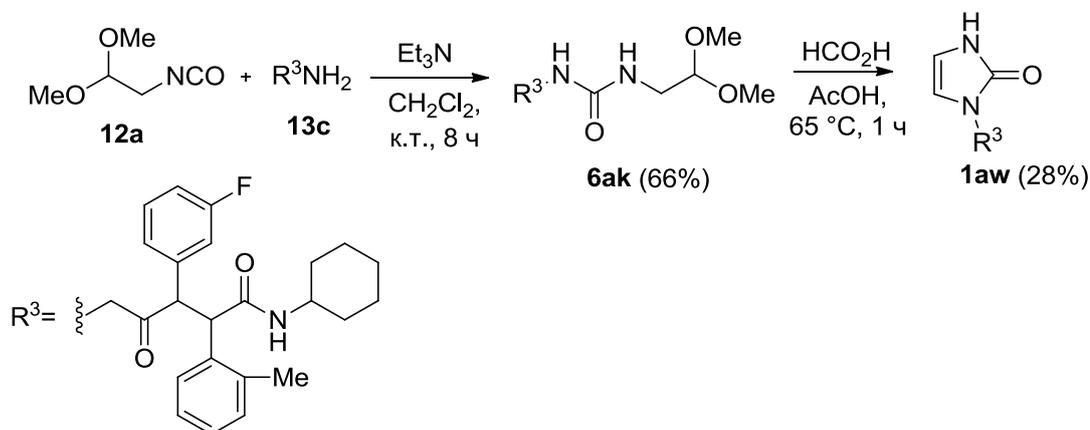


Схема 16

Таким образом, на основе уреидоацеталей **6** получен широкий круг имидазолинонов **1**, при этом чаще других используются 2,2-диметокси- и 2,2-диэтоксиэтилмочевины **6a,b**. Несмотря на то что в этих реакциях уреидоальдегиды типа **F**, как вытекает из схемы 6, являются промежуточными соединениями, ни в одном из представленных примеров (глава 2.2.1) они не выделялись. Поэтому для синтеза имидазолинонов **1** используются другие методы.

1.2.2 Синтез имидазолинонов на основе уреидо-1,3-оксазинанов

Синтез имидазолинонов **1** посредством циклизации уреидо-1,3-оксазинанов **7** представлен в работах [11,12]. Функционально замещенный 1,3-оксазинан **15a** реагировал с *N*-концом дипептидной смолы Phe-Gly **16a**, что привело к соединению **7a**, после обработки которого 10%-ной TFA образуется 1-замещенный имидазолинон **1ax** в качестве единственного продукта (схема 17) [12]. Совершенно другое соединение - 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболиновое производное **17a** – с чистотой более 95% получено при использовании полимерно-связанного Trp-Gly дипептида **16b**. Сила кислот, воздействующих на **7a** и **7b**, не повлияла на результаты реакции: TFA (10-100%), HCl (1M) и H₂SO₄ (1M) обладают одинаково хорошей реакционной способностью.

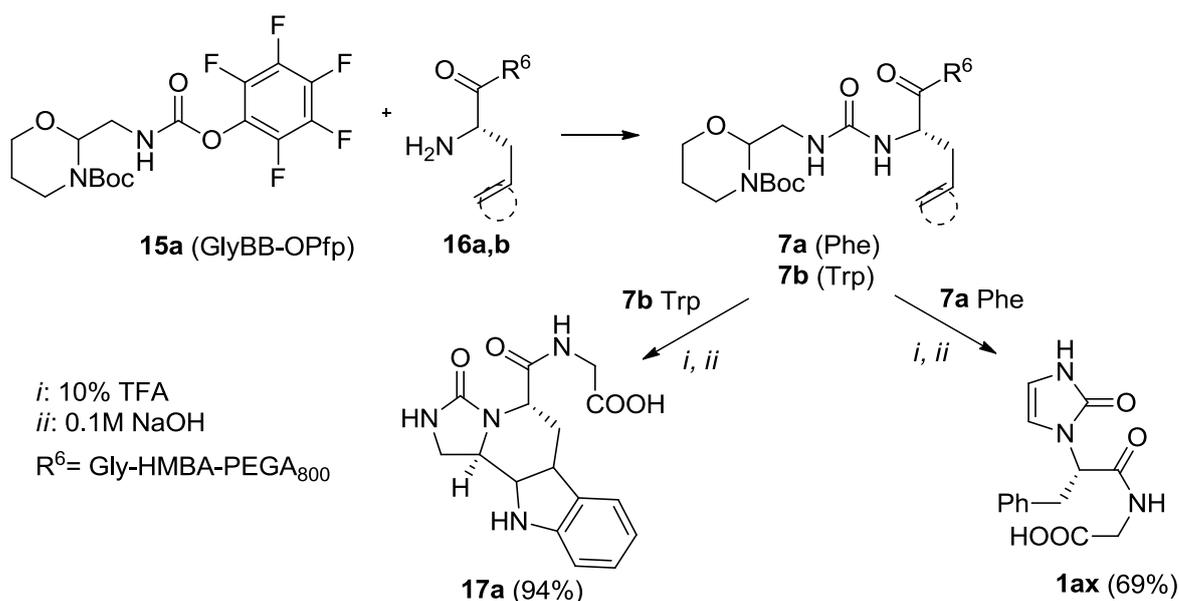


Схема 17

Субстрат **15a** был введен в реакцию с рядом дипептидов **16c-h** на твердых носителях, что привело к синтезу соединений **7c-h** (схема 18, табл. 4). Обработка соединений **7c-f** 10%-ной водной TFA способствовала региоселективному образованию имидазолинонов **1ay-bb** (табл. 4, строки 1-4). Исключениями стали более реакционно способные тиен-3-ил- и 3,4-диметоксифенилпроизводные **7g,h**, которые помимо имидазолинонов **1bc,bd** дали

соответствующие 4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин **17d** и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **17e** (табл. 4, строки 5,6). Интересно отметить, что последующее воздействие 100% ТФА на полимерносвязанные имидазолиноны **1ay,az,bc,bd** (табл. 4, строки 1,2,5,6) в течение 12 ч количественно превратило их в циклические продукты **17b-e**. Все продукты были очищены от полимера обработкой 0.1М водным раствором NaOH.

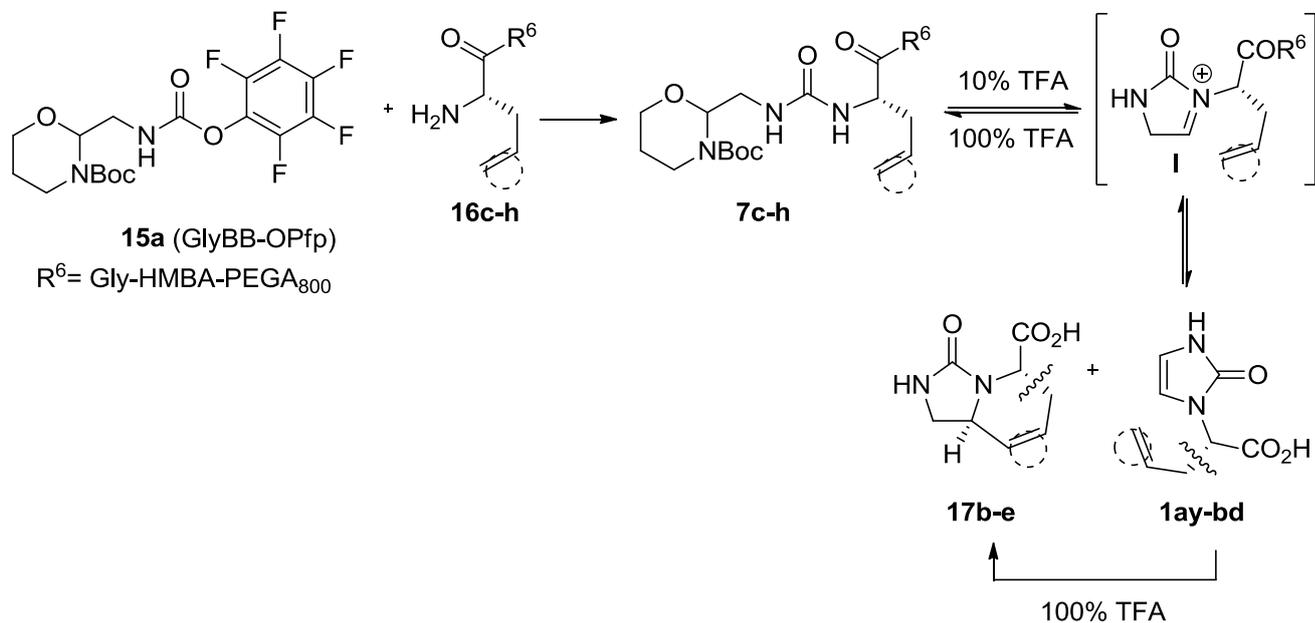
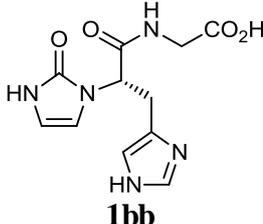
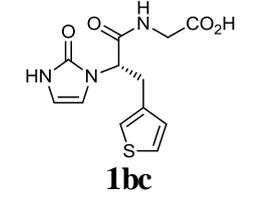
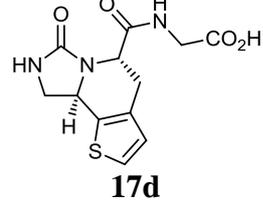
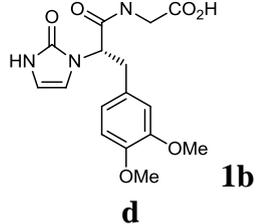
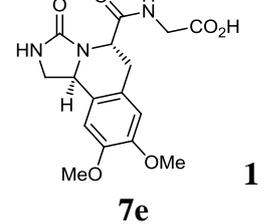


Схема 18

Таблица 4 Выходы и соотношение продуктов **1ay-bd** и **17b-e**

№	1	17	10% TFA (водн)		100% TFA	
			1:17,%	Выход, %	1:17,%	Выход, %
1			100:0	58 1ay	0:100	19 17b
2			100:0	68 1az	0:100	45 17c
3		-	100:0	н.у*	100:0	16 1ba

№	1	17	10% TFA (водн)		100% TFA	
			1:17,%	Выход, %	1:17,%	Выход, %
4	 1bb	-	100:0	н.у.*	100:0	72 1bb
5	 1bc	 17d	66:34	н.у.*	0:100	45 17d
6	 1bd	 17e	93:7	76 1bd+17e	0:100	38 17e

* Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

Во всех вышеприведенных реакциях в кислой среде происходит снятие защитной группы альдегида, что приводит к образованию смеси *N,O*-полуацетала (не показано) и циклического *N*-карбамилминиевого иона (схема 18). *N*-карбамилминиевый интремедиат может быть атакован или электронами соседней С-Н связи кольца, который с потерей протона превращается в имидазолинон **1**, или π-электронами ароматического фрагмента боковой цепи аминокислоты с образованием соответствующего циклического продукта **17**. Авторы предполагают, что превращение циклических *N*-карбамилминиевых ионов в имидазолиноны обратимо, и в сильно кислой среде устанавливается равновесие между этими двумя формами.

Те же авторы продолжили развивать методы синтеза имидазолинонов **1be-bh** в твердой фазе и растворе в другой работе [11]. При связывании билдинг-блоков **15b-e** с дипептидами **16i-l** образовались продукты **7i-l**, которые были последовательно обработаны 10% и 95% TFA до полного снятия защитной группы, после чего имидазолиноны **1** были очищены от полимера действием 0.1н NaOH (схема 19).

* Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

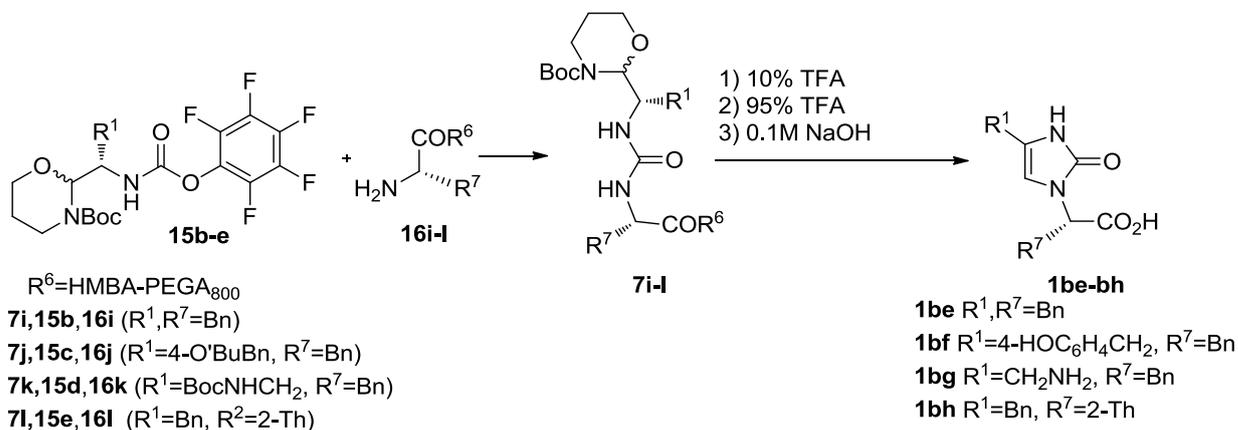


Схема 19

Аналогично были получены имидазолиноны **1bi, 1bj** при взаимодействии полимерно связанного амида **16m** с субстратами **15a, b**, однако промежуточно образующиеся уреидо-1,3-оксазинаны не выделялись (схема 20) [11]. Выход соединений **1bi, 1bj** не указан.

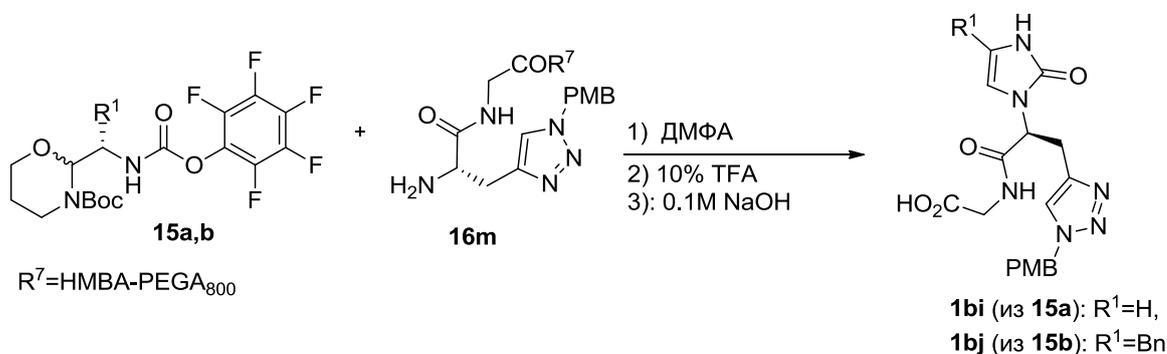


Схема 20

Синтез имидазолинонов был осуществлен и без использования полимерной подложки (схема 21) [11]. Реакция метилового эфира L-аланина с **15b** в ДМФА с использованием N-этилморфолина для нейтрализации гидрохлорида привела к продукту **7m** с выходом 82%. После обработки смесью TFA, MeCN и воды (19:200:1) был получен имидазолинон **1bk** (44%).

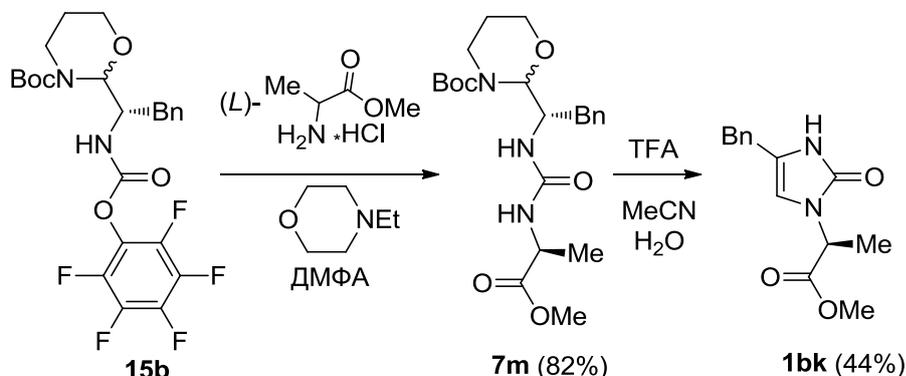


Схема 21

1.2.3 Синтез имидазолинонов на основе уреидокетонов

В литературе представлен ряд работ по синтезу имидазолинонов **1** внутримолекулярной циклизацией уреидокетонов **8** [2,3,6,25,42-47], которая осуществляется под действием кислот (HCl [25,47], TFA[3,42,44-46], AcOH [2]) (схема 5, раздел 2.2.). Соединения **8** генерируются на основе взаимодействия α -кетоминов и изоцианатов (2.2.3.1.) [3,6,25,42] с использованием монозамещенных мочежин (2.2.3.2.) [43-46] или другими методами (2.2.3.3.) [2,47].

1.2.3.1 Синтез имидазолинонов из α -кетоминов и замещенных изоцианатов

Имидазолиноны **1bl-bp** получены внутримолекулярной циклизацией уреидокетонов **8a-e** в концентрированной HCl [25] (схема 22). Соединения **8** синтезируют из 2-амино-1-фенилэтанола **18a** и соответствующих изоцианатов **10** в присутствии Et₃N. Выходы имидазолинонов **1bl-bp** составили 72-95% после перекристаллизации из EtOH.

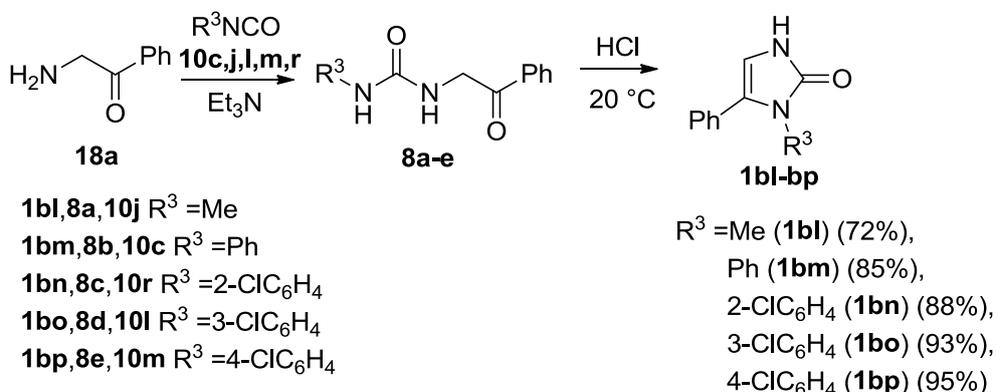


Схема 22

В работе [42] авторы последовательно синтезируют α -аминокетон **18b** из 2-бromo-1-фенилпропан-1-она **19a** и амина **13d**, а далее взаимодействием с бензоилизоцианатом **10s** генерируют молекулу уреидокетона, который обрабатывают в one-pot варианте трифторуксусной кислотой с образованием имидазолинона **1bq** с выходом 25% (схема 23).

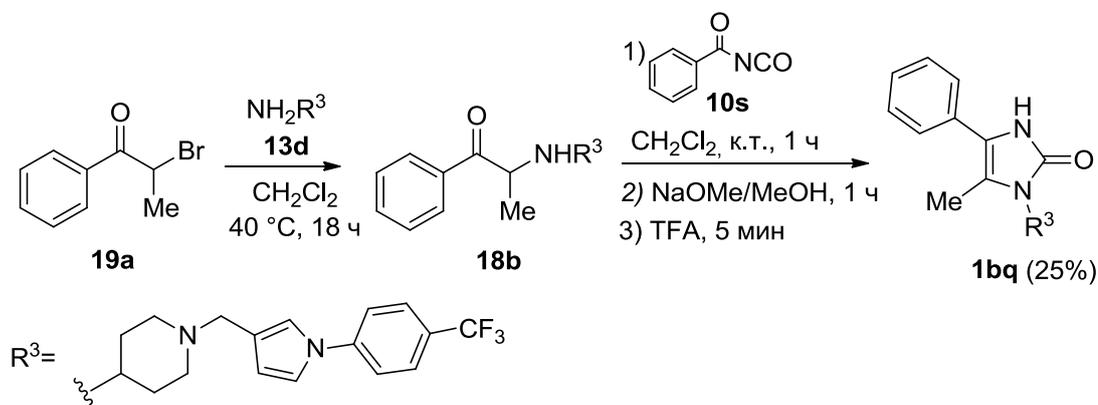


Схема 23

Аналогичное превращение осуществляется На Хие и соавторами [6]. Замещенные 2-бromo-1-фенилэтаноны **19b-e** были обработаны гексаметилентетрамином (НМТА) и затем гидролизованы с HCl (конц) в EtOH с образованием соответствующих гидрохлоридов 2-амино-1-арилэтанов **18c-f** (схема 24). Циклизация соединений **18c-f** с 3,4,5-триметоксифенилизоцианатом **10u** в кипящем толуоле протекает с образованием смеси **1br-bu** и **20a-d** примерно в соотношении 1:3 (табл. 5). Соответствующие промежуточные уреидокетоны выделены не были.

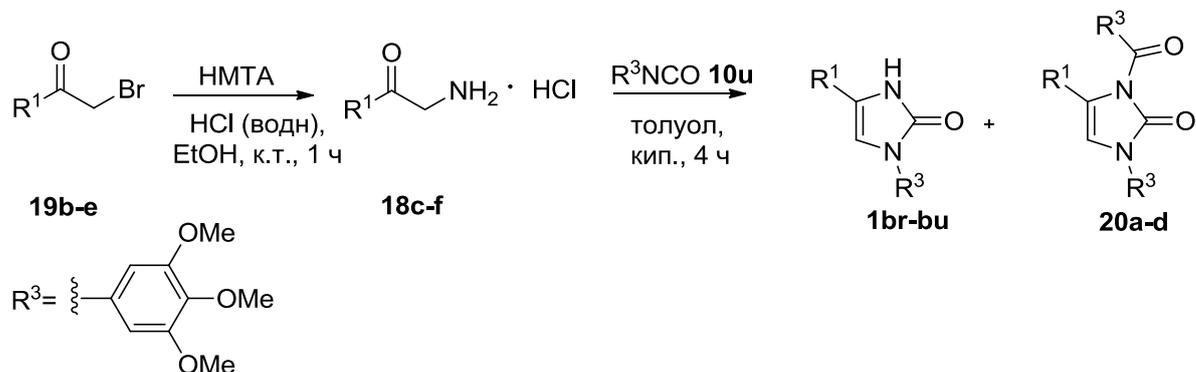


Таблица 5 Выходы продуктов **1br-bu** и **20a-d**

№	R ¹	Выход 1,%	Выход 20,%
1	p-Tol 1br, 18c, 19b, 20a	23	61
2	PMP 1bs, 18d, 19c, 20b	24	59
3	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ 1bt, 18e, 19d, 20c	21	58
4	3-NO ₂ -4-MeOC ₆ H ₃ 1bu, 18f, 19e, 20d	20	61

Для полученных соединений **1br-bu**, связанных с комбретастином А-4 (СА-4), была исследована *in vitro* цитотоксическая активность в отношении различных клеточных линий рака человека, в том числе MDR клеточной линии. Некоторые имидазолиноны проявили исследуемую активность [6].

Аналогичный подход был использован в работе [3]. Серия имидазолинонов **1** (63 примера) была синтезирована для изучения антиоксидантной активности и поиска ингибиторов пероксидирования липидов. Соединения **18'** получены бромированием соответствующих арилкетонных **21** и дальнейшим взаимодействием с амидом трифторуксусной кислоты (схема 25). Далее полученные под действием HCl аминокетоны **18** в виде гидрохлоридов вводились в реакцию с изоцианатами **10** с последующей циклизацией под действием TFA в продукт **1**. Авторы не указывают выходы полученных соединений.

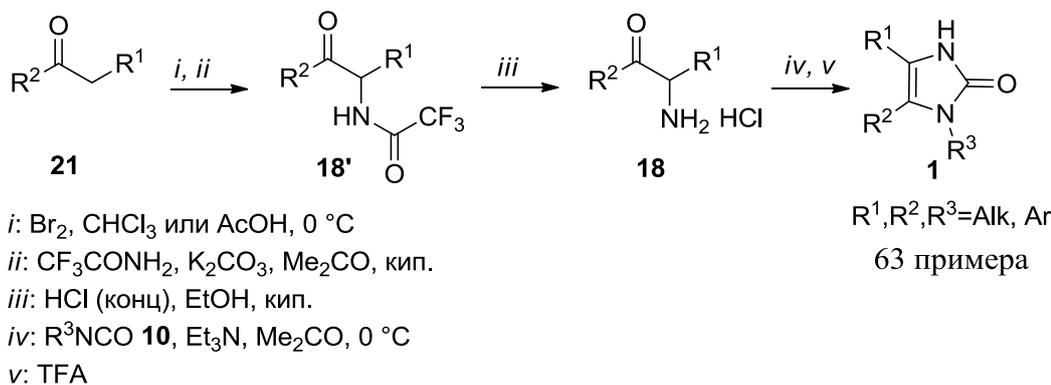


Схема 25

1.2.3.2 Синтез имидазолинонов на основе монозамещенных мочевин

Конденсацией 1-(адамантан-1-ил)-3-бромпропан-2-она **19f** с монозамещенными мочевинами **3b,g** в этиленгликоле в присутствии K₂CO₃ были получены адамантанзамещенные имидазолиноны **1bv,bw** с хорошими выходами (схема 26) [43].

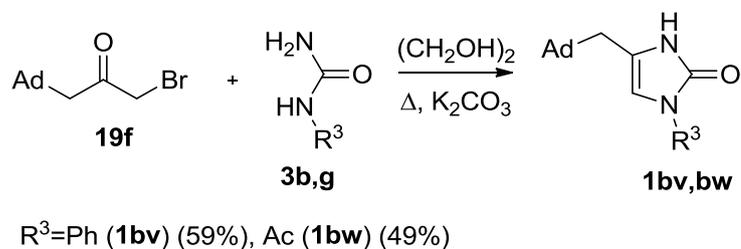
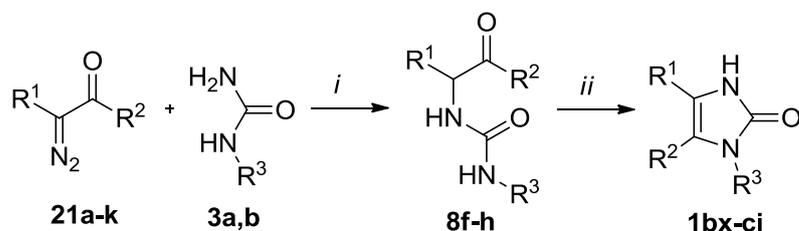


Схема 26

Sang-Hyeup Lee и соавторы осуществили исследования реакции внедрения α-диазо-β-кетоефиров (диазокарбониллов) **21** по N-H-связи монозамещенных мочевин **3** с образованием имидазолинонов **1** [44-46].

При нагревании диазосоединений **21a-k** и монозамещенных мочевин **3a,b** в присутствии каталитического количества Rh₂Ooct₄ были получены имидазолиноны **1bx-ci** (схема 27, табл. 6) [44,45]. Интермедиатами этой реакции являются уреидокетоны **8**, которые были выделены в некоторых случаях (**8f-h**, табл. 7, строки 5, 7 и 10). Было установлено, что некоторые продукты **8** циклизовались в соответствующие имидазолиноны **1** даже в присутствии такой слабой кислоты, как силикагель. В связи с этим после реакции внедрения была применена TFA и имидазолиноны были выделены колоночной хроматографией.



i: Rh₂Ooct₄ (2 мол %), **3** (1.5 экв), 1:1 толуол/1,2-дихлорэтан, 80 °С, 30 мин

ii: 10% TFA, к.т., 30 мин

Схема 27

Таблица 6 Выходы продуктов **1bx-ci** и **8f-h**.

№	R ¹	R ²	R ³	Выход, %		Ссылка, [№]
				8	1	
1	CO ₂ Et 1bx, 21a	Ph 21a	Ph 1bx, 3b	-	85	44,45
2	CO ₂ Et 1by, 21b	Me 21b	Ph 1by, 3b	-	75	45
					72	44
3	C(O)NHPh 1bz, 21c	Ph 21c	Ph 1bz, 3b	-	74	45
4	C(O)NMe ₂ 1ca, 21d	Me 21d	Ph 1ca, 3b	-	93	44
5	PO(OEt) ₂ 1cb, 8f, 21e	Ph 8f, 21e	Ph 1cb, 3b, 8f	88	88	45
6	PO(OEt) ₂ 1cc, 21f	Me 21f	Ph 1cc, 3b	-	83	45
7	C(O)Ph 1cd, 8g, 21g	Ph 8g, 21g	Ph 1cd, 3b, 8g	53	95	45
8	C(O)Me 1ce, 21h	Me 21h	Ph 1ce, 3b	-	49	45
9	C(O)Me 1cf, 21i	Ph 21i	Ph 1cf, 3b	-	41	45
10	H 1cg, 8h, 21j	Ph 8h, 21j	Ph 1cg, 3b, 8h	38	95	45
11	CO ₂ Et 1ch, 21a	Ph 21a	Me 1ch, 3a	-	85	44,45
12	CO ₂ Et 1ci, 21k	Bn 21k	Me 1ci, 3a	-	80	44

На основе полученных результатов, обнаруженных при проведении реакции в растворе, была исследована реакция внедрения в твердофазном варианте (схема 28, табл. 7) [44]. Гидроксифенил-JandaJel, полимерно иммобилизованный с α-диазо-β-кетозэфирами **21'a-g**, был введен в реакцию с 3-мя эквивалентами мочевины **3a,b,h-k** в условиях, аналогичных жидкофазным. Обработка продуктов **8'a-k** раствором TFA приводит к образованию иммобилизованного имидазолинона **1'a-k**. Продукт был удален с поверхности полимера

переэтерификацией с образованием эфиров **1cj-ct** или заменой пиперидиновым фрагментом, приводя к соединениям **1cu,1cv**. Исследование реакции показало ее толерантность к различным субстратам.

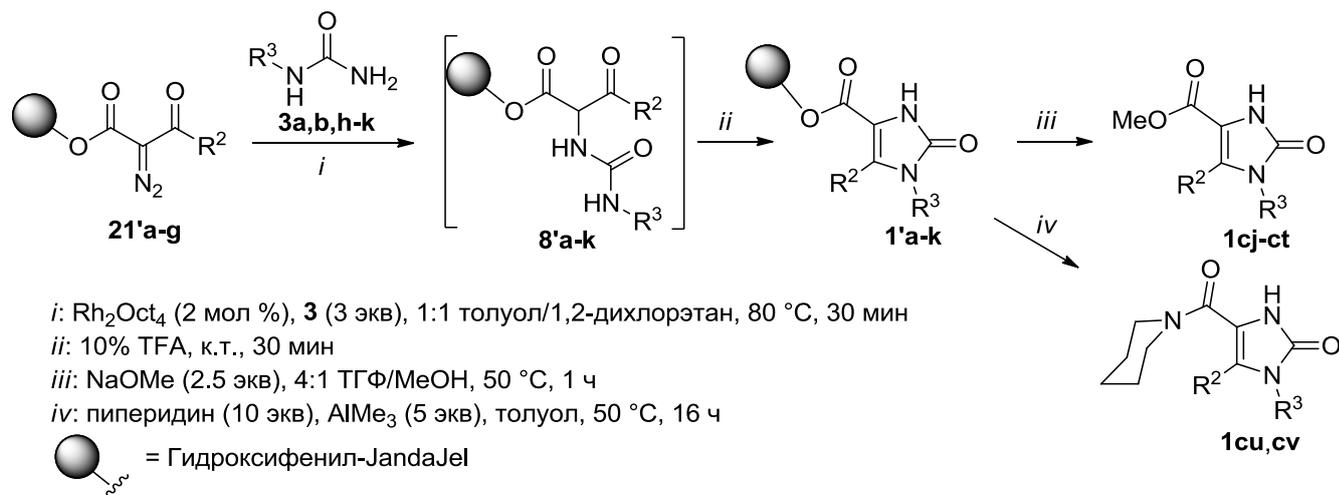


Схема 28

Таблица 7 Выходы продуктов **1cj-cv**

№	R ²	R ³	Продукт 1	Выход 1, %
1	4-FC ₆ H ₄ 1'a, 8'a, 21'a	Ph 1'a, 8'a, 3b	1cj	79
			1cu	84
2	 1'b, 8'b, 21'b	Ph 1'b, 8'b, 3b	1ck	54
3	PMP 1'c, 8'c, 21'c	Ph 1'c, 8'c, 3b	1cl	45
4	 1'd, 8'd, 21'd	Ph 1'd, 8'd, 3b	1cm	51
5	Me 1'e, 8'e, 21'e	Ph 1'e, 8'e, 3b	1cn	51
			1cv	53
6	 1'f, 8'f, 21'f	Ph 1'f, 8'f, 3b	1co	19
7	4-CF ₃ C ₆ H ₄ 1'g, 8'g, 21'g	Ph 1'g, 8'g, 3b	1cp	58
8	4-CF ₃ C ₆ H ₄ 1'h, 8'h, 21'g	4-BrC ₆ H ₄ 1'h, 8'h, 3h	1cq	57
9	4-CF ₃ C ₆ H ₄ 1'i, 8'i, 21'g	PMP 1'i, 8'i, 3i	1cr	16
10	4-CF ₃ C ₆ H ₄ 1'j, 8'j, 21'g	Me 1'j, 8'j, 3a	1cs	58
11	4-CF ₃ C ₆ H ₄ 1'k, 8'k, 21'g	Bn 1'k, 8'k, 3b	1ct	59

Исследования этого направления продолжены в статье [46], где была показана возможность синтеза имидазолинонов **1cw-da** из α -диазо- β -кетоэфиров **21'e,h-k** и фенилмочевины **3b** в отсутствие металлокомплексного катализа с использованием полимерной подложки JandaJel (схема 29, табл. 8). Продукт реакции был обработан TFA с последующей one-pot циклизацией до имидазолинонов **1cw-da** и выделен из смолы.

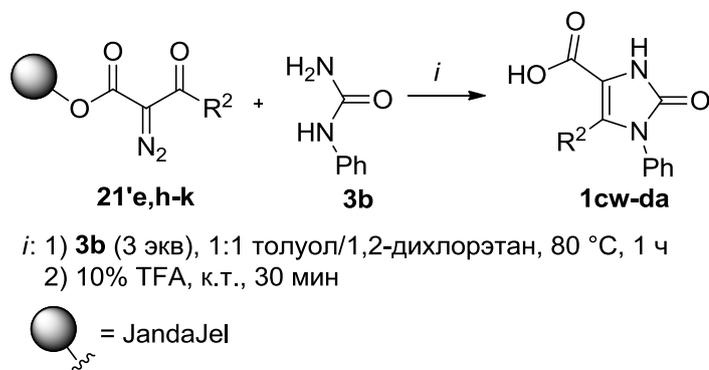
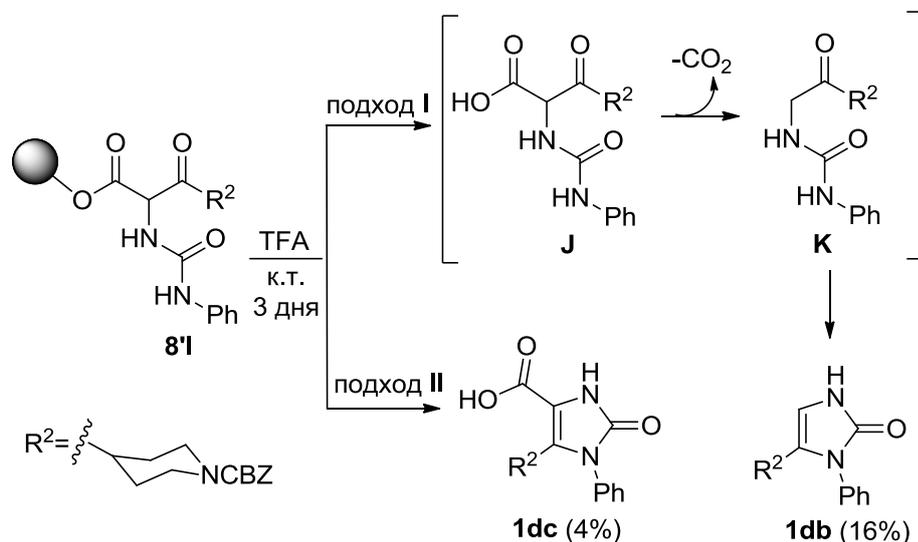


Схема 29

Таблица 8 Выходы имидазолинонов **1cw-da**

№	1,21'	R ²	Выход 1, %
1	1cw,21'e	Me	61
2	1cx,21'h	BnO(CH ₂) ₃	11
3	1cy,21'i	^t BuO(CH ₂) ₃	28
4	1cz,21'j		4
5	1da,21'k	Ph	37

Интересное наблюдение было сделано в ходе изучения циклизации продукта внедрения **8'1** (схема 30) [46]. Реакция внутримолекулярной циклизации уреидокетона **8'1** может происходить либо на полимерной подложке (подход **I**), либо после отщепления от полимера (подход **II**). Если реализуется подход **I**, продукт отщепления β -кетоислоты может подвергаться кислотному катализируемому декарбоксилированию с образованием кетомочевины **J** до замыкания имидазолидинового кольца. В этом случае основным продуктом расщепления является соединение **1db** (16%), а не кислота **1dc** (4%).



1.2.3.3 Другие методы синтеза имидазолинонов

Хлоралкил(арил)форматы широко используются в работе [2]. Методология представляет собой альтернативный способ синтеза имидазолинонов **1dd-dn** с использованием пяти простых и легко доступных билдинг блоков (оловоорганических реагентов **22**, иминов **23**, хлороформатов **24**, монооксида углерода **25** и ацетата аммония **26**) путем one-pot мультикомпонентной конденсации с хорошими выходами (схема 31, табл. 9).

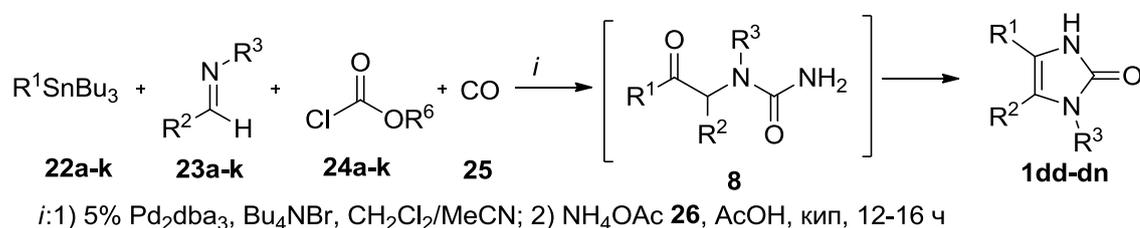
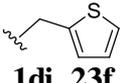
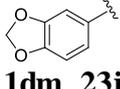


Таблица 9 Выходы имидазолинонов **1dd-dn**

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Выход 1, %
1	Ph 1dd, 22a	Tol 1dd, 23a	Bn 1dd, 23a	Bn 24a	86
2	Ph 1de, 22b	PMP 1de, 23b	 1de, 23b	Bn 24b	82
3	Ph 1df, 22c	Tol 1df, 23c	Et 1df, 23c	Et 24c	85
4	Ph 1dg, 22d	Tol 1dg, 23d	OMe 1dg, 23d	Bn 24d	84
5	 1dh, 22e	 1dh, 23e	Bn 1dh, 23e	Ph 24e	60

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Выход 1, %
6	Ph 1di, 22f	Tol 1di, 23f	 1di, 23f	Ph 24f	80
7	Ph 1dj, 22g	β -нафтил 1dj, 23g	Bn 1dj, 23g	Ph 24g	85
8	PMP 1dk, 22h	Tol 1dk, 23h	Bn 1dk, 23h	Bn 24h	72
9	Ph 1dl, 22i	4-BrC ₆ H ₄ 1dl, 23i	Bn 1dl, 23i	Bn 24i	80
10	Ph 1dm, 22j	 1dm, 23j	Et 1dm, 23j	Ph 24j	85
11	Ph 1dn, 22k	Tol 1dn, 23k	(CH ₂) ₅ CH ₃ 1dn, 23k	Bn 24k	86

Еще один метод синтеза имидазолинонов **1** с участием уреидокетонов предлагается в работе [47]. 1,3,5-Триазинан-2-оны **27a,b** были получены конденсацией диметилмочевины **4b** с первичными аминами **13e,f** и формалином **28** (схема 32). На следующей стадии осуществлялась реакция с ^sBuLi в качестве литирующего агента в присутствии различных электрофилов, что привело к соответствующим производным 1,3,5-триазинан-2-онов **29a,b**, которые легко гидролизуются до интермедиатов **L** с последующей внутримолекулярной циклизацией в имидазолиноны **1do,dp**.

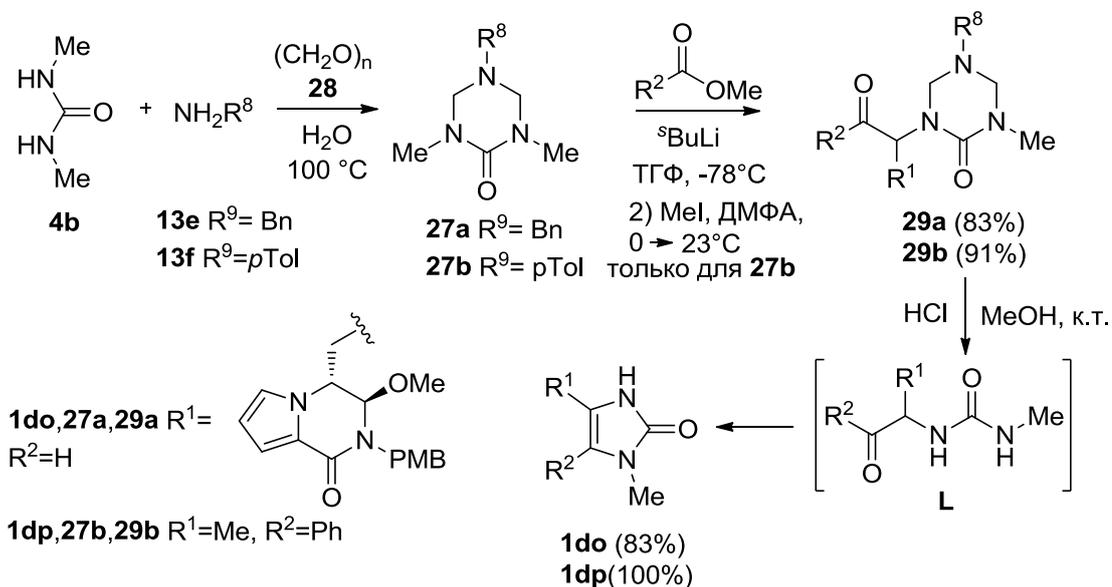


Схема 32

1.3 Синтез 1-замещенных имидазолинонов на основе имидазолидин-2,4-дионов

В литературе известен метод синтеза 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1dq-eb** путем восстановления соответствующих имидазолидин-2,4-дионов (гидантоинов) **30**, 5-тиоксоимидазолидин-2-она (тиогидантоина) **31** (схема 33, табл. 10) [9,48-53]. Интермедиатом

этой реакции является 1-замещенный 5-гидроксиимидазолидин-2-он **32**, который может быть выделен из реакционной массы (стадия **A**) и подвергнут обработке кислотой (TFA [49], *p*-TsOH [50,51], HCO₂H [52]) (стадия **B**), что приводит к последующему элиминированию молекулы воды. В случае малоустойчивых продуктов **32** (путь **C**) реакция проходит гладко с образованием имидазолинонов **1** [48,52,53], однако в некоторых случаях требуется подкисление реакционной массы соляной кислотой [9,49]. В качестве восстанавливающих агентов используются литийалюмогидрид (LiAlH₄) [9,48-50], NaBH₄ [51], AlkLi [52], реактивы Гриньяра [52], реагент Шварца (Cp₂Zr(H)Cl, хлоридобис(η⁵-циклопентадиенил)гидрид циркония) [53]. В случае тиогидантоина **31** синтез целевого имидазолинона **1** осуществляется взаимодействием с MeI [54].

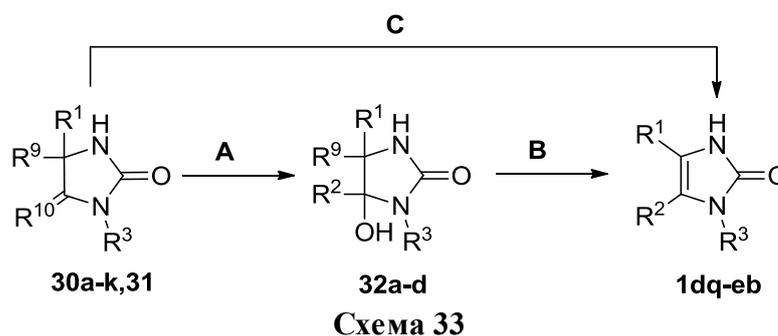
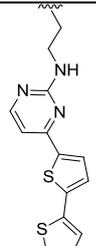
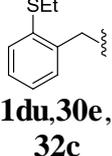
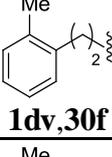
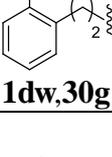
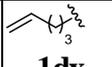
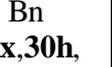
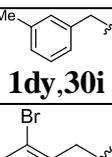
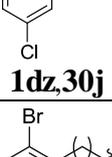
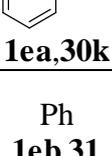
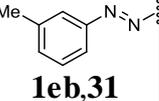


Таблица 10 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1dq-eb**

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁹	R ¹⁰	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1 , %	Ссылка, [№]
1	Ph 1dq,30a	H 1dq	Me 1dq,30a	H 1dq,30a	O 30a	C: LiAlH ₄ , Et ₂ O, к.т., 16 ч	66	48
2	Et 1dr,30b	H 1dr	Bn 1dr,30b	H 1dr,30b	O 30b	C: 1. LiAlH ₄ , ТГФ, к.т., 48ч 2. HCl, 5 °С	26	9
3	H 1ds,30c, 32a	H 1ds, 32a	Bn 1ds,30c, 32a	H 1ds,30c, 32a	O 30c	A: LiAlH ₄ , ТГФ, к.т., 48 ч	43	49
						B: TFA, CH ₂ Cl ₂ , к.т.		
						C: 1. LiAlH ₄ , ТГФ, к.т., 48 ч 2. HCl, CH ₂ Cl ₂ , 0 °С	39	50
4	H 1dt,30d, 32b	H 1dt, 32b		Me 1dt, 30d,32b	O 30d	A: LiAlH ₄ , ТГФ, 0 °С, 5 ч; NaOH B: <i>p</i> -TsOH, толуол, кип., 5 ч	н.у. *	50

* Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁹	R ¹⁰	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %	Ссылка, [№]
			1dt,30d, 32b					
5	Me 1du,30e, 32c	Me 1du, 32c	 1du,30e, 32c	Me 1du,30e, 32c	O 30e	A: NaBH ₄ , EtOH, к.т., 24 ч B: p-TsOH, толуол, к.т., 48 ч	58	51
6	Me 1dv,30f	Bu 1dv	 1dv,30f	H 1dv,30f	O 30f	C: BuLi, Et ₂ O, -10 °C, 7 ч	37	52
7	Me 1dw,30g	Bu ^s 1dw	 1dw,30g	H 1dw,30g	O 30g	C: Bu ^s Li, Et ₂ O, -10 °C, 7 ч	28	52
8	H 1dx,30h, 32d	 1dx, 32d	Bn 1dx,30h, 32d	H 1dx,30h, 32d	O 30h	A: BuMgCl ТГФ, -20 °C, 20 мин;  MgBr, Et ₂ O, к.т., 40 ч; B: HCO ₂ H, CH ₂ Cl ₂ , кип., 72 ч	43	52
9	H 1dy,30i	H 1dy	 1dy,30i	H 1dy,34i	O 30i	C: Cp ₂ Zr(H)Cl, ТГФ, к.т., 1 ч	76	53
10	H 1dz,30j	H 1dz	 1dz,30j	H 1dz,30j	O 30j		84	53
11	H 1ea,30k	H 1ea	 1ea,30k	H 1ea, 30k	O 30k		C: Cp ₂ Zr(H)Cl, ТГФ, к.т., 1 ч	85
12	 1eb,31	SMe 1eb	Ph 1eb,31	H 1eb,31	S 31	C: MeI, EtOH, к.т., 12 ч	72	54

Впервые синтез 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов из имидазолидин-2,4-дионов (гидантоинов) был осуществлен I.J. Wilk и W.J. Close [48]. Авторы исследовали восстановление гидантоина **30a** под действием LiAlH₄ и установили, что оба амидных фрагмента, содержащихся в скелете субстрата, могут быть восстановлены (схема 34). Частичное восстановление 3-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-диона **30a**, осуществляемое в диэтиловом эфире в течение 16 ч, приводит к 1-метил-4-фенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-ону **1dq** (табл. 10, строка 1). Восстановление второй карбонильной группы протекает сложнее: при взаимодействии имидазолинона **1dq** и LiAlH₄ в течение 21 дня был получен 1-метил-4-фенил-1*H*-имидазол **33a** с выходом 19%.

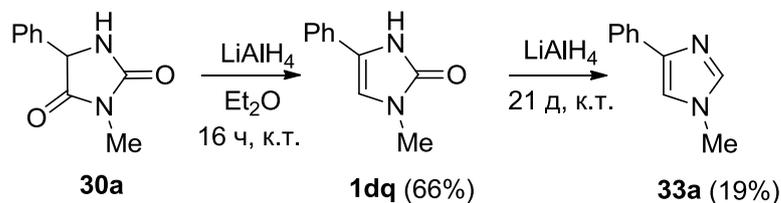


Схема 34

LiAlH_4 используется в качестве восстановителя и в других работах [9,49,50]. Так имидазолинон **1dr** был получен восстановлением гидантоина **30b** под действием LiAlH_4 в тетрагидрофуране (ТГФ) в течение 48 ч с последующей дегидратацией. Исходный субстрат **30b** синтезировали путем N-алкилирования 5-этилимидазолидин-2,4-диона **30l** бензилбромидом при кипячении в водном этаноле в течение 3 ч (схема 35, табл. 10, строка 2) [9].

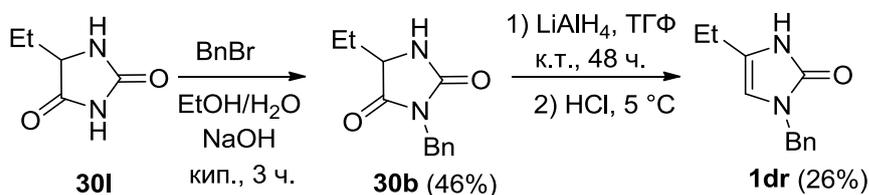


Схема 35

В работе [49] 1-бензил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-он **1ds** синтезировали двумя методами (схема 36, табл. 10, строка 3). Первый заключается в восстановлении гидантоина **30c** до 1-бензил-5-гидроксиимидазолидин-2-она **32a** обработкой LiAlH_4 в ТГФ (стадия **A**). Соединение **32a** стабильно в нейтральной среде, но претерпевает быструю дегидратацию в присутствии TFA, образуя соответствующий имидазолинон **1ds** с выходом 43% (стадия **B**). Нужно отметить, что в литературе известны и другие дегидратирующие агенты, используемые на стадии **B**, такие как *n*-толуолсульфокислота (*p*-TsOH) (имидазолинон **1dt**) (табл. 10, строка 4) [50].

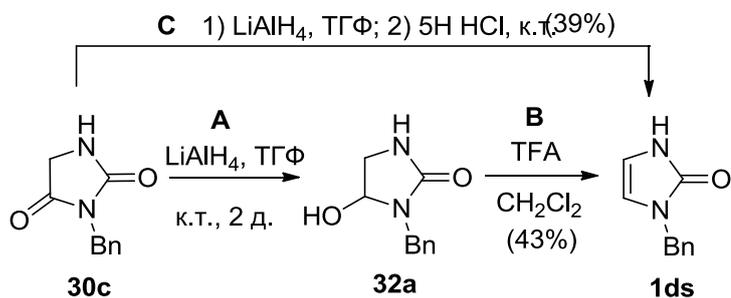


Схема 36

Второй метод реализован в one-pot варианте и включает в себя те же стадии (путь **C**), однако промежуточно образующееся соединение **32a** не выделяется, а гидантоин **30c** сразу дегидратируется под действием HCl в имидазолинон **1ds** с выходом 39 %.

А. Pesquet и соавт. осуществили синтез 1-(*o*-этилтиобензил)-4,5-диметилимидазол-2(3*H*)-она **1du** с выходом 58% (схема 37, табл. 10, строка 5), использовав для восстановления гидантоина **30e** на стадии А боргидрид натрия (NaBH_4) [51]. Было показано, что полученный гидроксимидазолидинон **32c**, содержащий при атоме азота N(1) цикла арилсульфидный заместитель, подвергается беспрецедентной кислотнo-катализируемой реакции под действием *p*-TsOH, включающей перенос метильной группы, а также элиминирование молекулы воды с образованием имидазолинона **1du**.

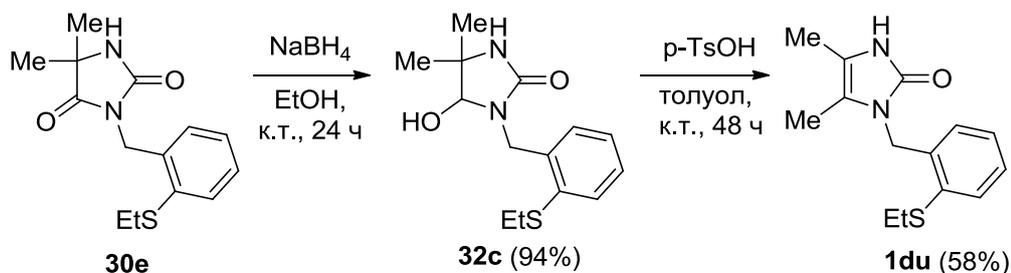


Схема 37

В качестве восстановителей помимо LiAlH_4 и NaBH_4 в литературе также используются алкиллитиевые производные (BuLi , $^s\text{BuLi}$) и реактивы Гриньяра, что приводит к соответствующим 4-гидроксимидазолидин-2-онам **32** [52]. В случае взаимодействия AlkLi и C(5)-монозамещенных гидантоинов **30f,g** образуются мало устойчивые интермедиаты **32**, которые при выделении самопроизвольно дегидратируются с образованием имидазолон-2-онов **1dv,dw** (схема 38, табл. 10, строки 6,7).

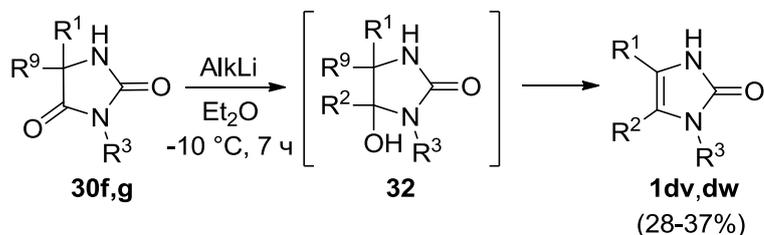


Схема 38

При использовании реактива Гриньяра в реакции с гидантоином **30h** образуется устойчивый 1-бензил-5-гидрокси-5-(пент-4-ен-1-ил)имидазолидин-2-он **32d**, который был выделен и охарактеризован методом масс-спектрометрии, а затем подвергнут обработке муравьиной кислотой в течение 72 ч. (схема 39, табл. 10, строка 8). В результате был получен имидазолинон **1dx** с выходом 43%.

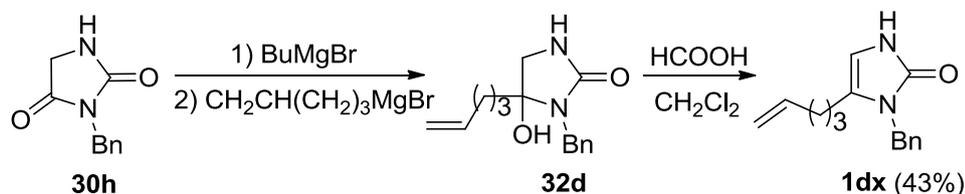


Схема 39

В качестве восстанавливающего агента имидазолидин-2,4-дионов S. R. Dandepally и соавторы [53] используют реагент Шварца ($\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$), который известен своей восстанавливающей способностью в реакциях с нитрилами [55,56], изонитрилами, эпоксидами, кетонами [57], альдегидами [58] и другими классами соединений. Авторы исследовали его в реакции восстановления гидантоинов **30i-k** до соответствующих имидазолинонов **1dy-ea** (схема 40, табл. 10, строки 9-11).

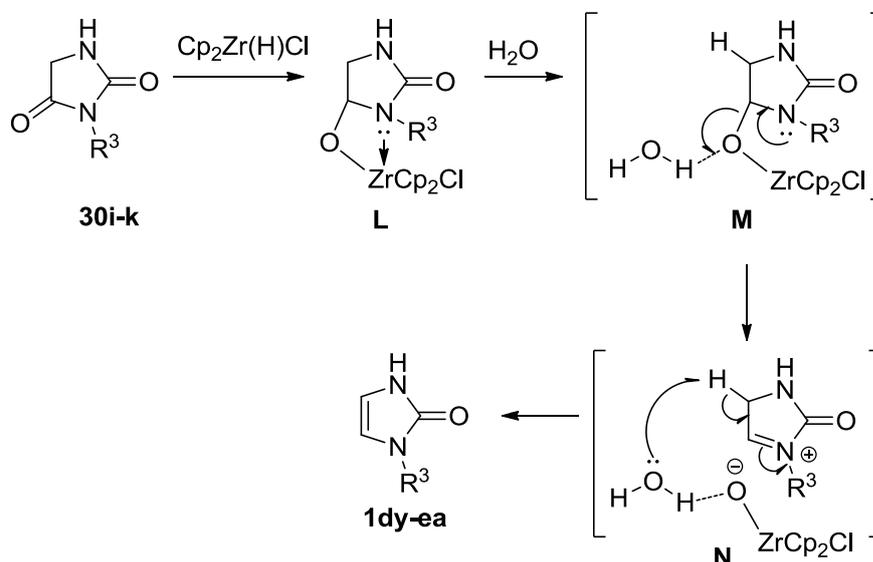


Схема 40

Было показано, что реагент Шварца участвует в реакции восстановительного элиминирования, которое, предположительно, протекает через простое гидридное присоединение по лактамной карбонильной группе имидазолидин-2,4-диона **30** и его N-алкилированных производных с образованием алкоксидного циркониевого комплекса **L**, очень чувствительного к влаге. В присутствии воды происходит элиминирование $\text{Cp}_2\text{ZrCl(O)}^-$ и образуется нестабильный иминиевый катион **N**, который может спонтанно перегруппировываться в более стабильный циклический енаминовый продукт **1**. В результате авторами была получена серия 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1dy-ea** с выходами 76-85%.

В литературе известен также пример синтеза имидазолинонов из 5-тиоксоимидазолидин-2-она (тиогидантоина) **31** (схема 41, табл. 10, строка 12) [54]. Особенностью этого метода является то, что при взаимодействии 5-тиоксо-1-фенил-4-(*m*-толилдiazенил)имидазолидин-2-

она **31** с MeI при комнатной температуре в течение 12 ч протекает реакция S-метилирования с образованием 5-(метилтио)-1-фенил-4-(*m*-толилдиазенил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она **1eb** с выходом 72%.

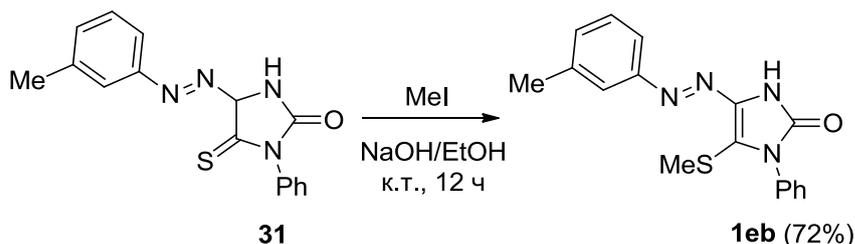


Схема 41

1.4 Трансформация 1*H*-имидазол-3-оксидов в имидазолиноны

Имидазолиноны **1** получают из соответствующих 1*H*-имидазол-3-оксидов (*N*-оксидов) **34** посредством изомеризации, которая осуществляется химически [59-64], термически [59,65] или фотохимически [66], либо протекает самопроизвольно [65,67] в случае мало устойчивых 3-оксидов (схема 42).

1.4.1 Химическая изомеризация *N*-оксидов

Химическая изомеризация соединений **34** протекает под действием различных реагентов, таких как уксусный ангидрид (Ac₂O) (строки 1-16) [59-62], бис(трифторметил)этилен-1,1-дикарбонитрил (BTF) (строки 17-23) [63] и HFAN (строки 24-26) [64]. В качестве растворителя выступает Ac₂O (строки 1-5) [59], CH₂Cl₂ (строки 6-26) [60-62] или CHCl₃ [61].

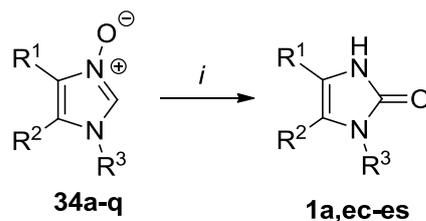


Схема 42

Таблица 11 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1a,ec-es**

№	1, 34	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %	Ссылка, [№]
1	1ec,34a	Ph	Me	Bn	Ac ₂ O, кип	70	59
2	1ed,34b	Ph	Me	Ph		85	59
3	1ee,34c	Ph	Me	PMP		60	59
4	1ef,34d	Ph	Ph	Bn		98	59

№	1, 34	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %	Ссылка, [№]
5	1eg,34e	Ph	Ph	CH ₂ Bn		90	59
6	1eh,34f	(CO)NHMe	Me	Me	Ac ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , к.т., 12 ч	48	60
7	1ei,34g	(CO)NHPh	Me	Me		73	60
8	1ej,34h	Ph	Me	(CH ₂) ₂ OAc	Ac ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , к.т.	71	61
9	1ek,34i	Ph	Ph	(CH ₂) ₂ OAc		94	61
10	1el,34j	Ph	Me	(CH ₂) ₃ OAc		73	61
11	1em,34k	Me	Me	Bn		34	62
12	1en,34l	Ph	Me	Me		68	62
13	1eo,34m	Ph	Ph	Cy		66	62
14	1eg,34e	Ph	Ph	CH ₂ Bn		72	62
15	1ep,34n	Ph	Me	Cy		53	62
16	1a,34o	Ph	Ph	Me		84	62
17	1en,34l	Ph	Me	Me		BTF, CH ₂ Cl ₂ , к.т., 0.5 ч	63
18	1a,34o	Ph	Ph	Me	73		63
19	1ef,34d	Ph	Ph	Bn	79		63
20	1eo,34m	Ph	Ph	Cy	72		63
21	1eq,34p	Ph	Me	^c Pr	72		63
22	1er,34q	Ph	Me	All	66		63
23	1es,34r	Ph	Ph	All	82		64
24	1eo,34m	Ph	Ph	Cy	HFAN, CH ₂ Cl ₂ , кип., 0.5 ч	53	64
25	1en,34l	Ph	Me	Me		49	64
26	1er,34q	Ph	Me	All		72	64

Впервые об изомеризации 1*H*-имидазол-3-оксидов **34a-e** в имидазолиноны **1ec-eg** при действии Ac₂O сообщил Bartnik (табл. 11, строки 1-5) [59]. Процесс проводили при нагревании на водяной бане, а Ac₂O использовался в качестве растворителя.

В другой работе [60] 1-замещенные имидазолы **1eh,ei** (табл. 13, строки 6,7) были получены из соответствующих *N*-оксидов **34f,g** также под действием уксусного ангидрида, однако реакцию осуществили в среде CH₂Cl₂ при комнатной температуре. Авторы также пытались получить эти соединения посредством термической изомеризации, но это не привело к желаемым результатам. В аналогичных условиях (Ac₂O, CH₂Cl₂, к.т.) была получена серия 1-алкил- и 1-арилзамещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1a,eg,em-ep** (табл. 13, строки 11-16) [62].

В случае соединений **34h-j** (табл. 11, строки 8-10) [61] реакция с избытком уксусного ангидрида приводит к изомеризации с ацелированием ОН-группы, образуя соответствующие ацетаты **1ej-el**. Реакцию проводили при 0-5 °С, т.к. при нагревании реакционной смеси происходит ацилирование образующегося имидазол-2-она по атому азота N(3) цикла (схема 43).

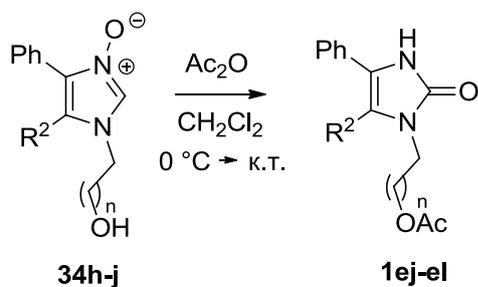


Схема 43

В литературе также имеется пример синтеза 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4,5-диметил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она) **1et**, который был синтезирован под действием уксусного ангидрида из соответствующего *N*-оксида **34s** при кипячении в CHCl_3 в течение 3 часов (схема 44) [61].

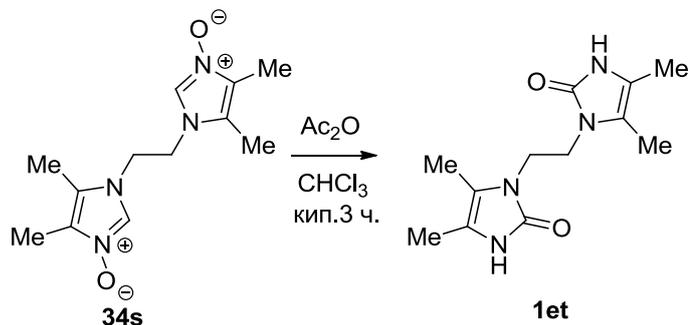


Схема 44

В работе [62] предложен механизм перегруппировки 1*H*-имидазол-3-оксидов **34** до соответствующих имидазолинонов **1** под действием Ac_2O (схема 45). Предполагается, что на первом этапе осуществляется ацетилирование 1*H*-имидазол-3-оксида **34** с образованием интермедиата **O**, который переходит в 2-ацетокси-1*H*-имидазол **P** с элиминированием молекулы уксусной кислоты. Далее происходит отщепление AcO -группы при протонировании уксусной кислотой, и диацетилирование проходит опять через нуклеофильную атаку AcO^- -анионом.

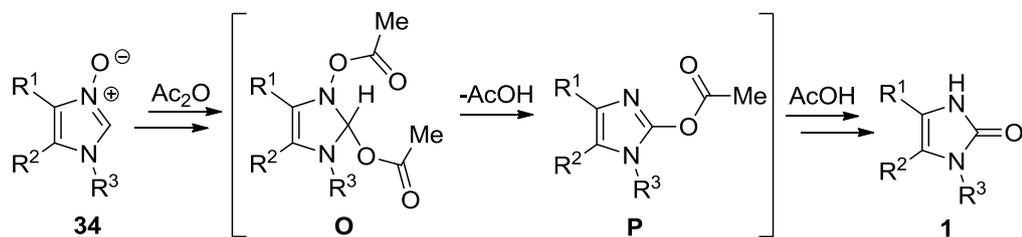


Схема 45

В качестве другого агента, изомеризирующего *N*-оксиды в имидазолиноны, выступает ВТФ **35**, (табл. 11, строки 17-23) [63]. Реакция 1,4,5-тризамещенных 1*H*-имидазол-3-оксидов **34d,l,m,o-r** с ВТФ **35** приводит к 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-онам **1a,ef,en,eo,eq-es** и 2-(1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден)малонитрилам **36a-g**, соответственно, в зависимости от

используемого растворителя. Образование продуктов объясняется пошаговым 1,3-диполярным циклоприсоединением с последующей фрагментацией (схема 46).

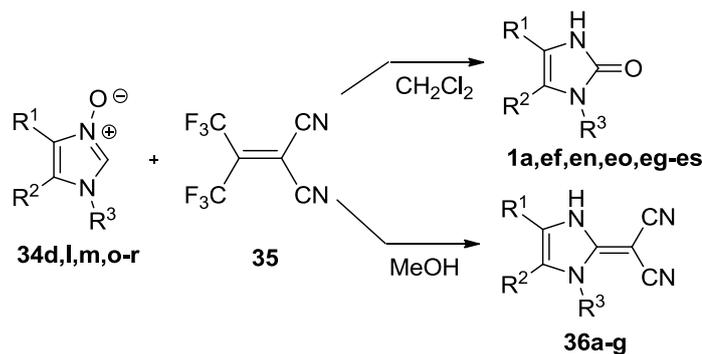


Схема 46

Ключевым интермедиатом является цвиттер-ион **Q**, который формируется при нуклеофильном присоединении *N*-оксида **34** к ВТФ **35**. В хлористом метиле **Q** реагирует с водой, образуя соединение **R**, которое претерпевает фрагментацию с образованием продукта **1** (схема 47). В качестве второго продукта выступает соединение **37**, образующееся из воды и **35**.

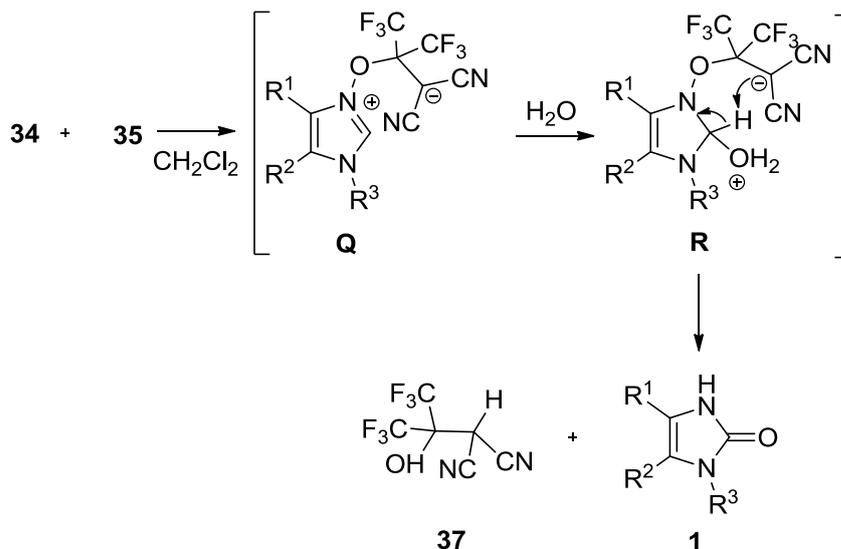


Схема 47

Превращение **34** в **36** в метанольном растворе проходит через 1,5-диполярную электроциклизацию, которая приводит к «циклоаддукту» **S** (схема 48). Последующий разрыв связи N-O сопровождается ретро-еновой реакцией, приводящей к **36** и гексафторацетону **38**.

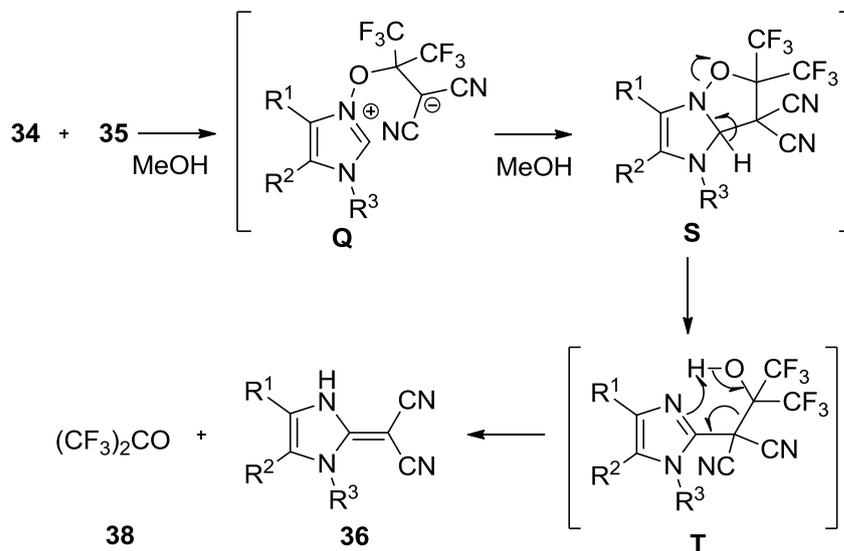


Схема 48

Разные результаты при использовании CH_2Cl_2 и MeOH объясняются высокой нуклеофильностью H_2O (следовые количества) в апротонных растворителях типа CH_2Cl_2 по сравнению с MeOH. Как показано на схемах 47 и 48, H_2O играет важную роль в образовании продуктов в реакции *N*-оксидов **34** и ВТФ **35**. По этой причине реакция была повторена с безводными *N*-оксидами **34**, которые были получены осушением соответствующих гидратов с активированными молекулярными ситами в $CHCl_3$. В этих условиях (1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден)малононитрилы **36** образуются с высокими выходами. Образование продуктов **36** может быть объяснено формальным [3+2] циклоприсоединением, приводящим к интермедиату **S**. Возникновение 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-онов **1** (в присутствии H_2O) объясняет пошаговый механизм реакции (схема 47). Общим интермедиатом в образовании продуктов **1** и **36** является цвиттер-ион **Q**, который является продуктом региоселективной реакции соединения **34** и ВТФ **35**. Это взаимодействие может быть отнесено к начальной стадии присоединения по Михаэлю, приводящей к активации атома С(2) имидазольного цикла. В свете этих результатов, механизм реакции согласуется с пошаговым [2+3] циклоприсоединением [68].

Еще одним примером химически активируемой изомеризации *N*-оксидов **34l,m,q** является активация под действием гидрата гексафторацетона (НФАГ) **39** (табл. 11, строки 24-26) [64]. Взаимодействие 1*H*-имидазол-3-оксидов **34l,m,q** с НФАГ приводит к образованию комплексов **40a-c** состава 1:1 с количественными выходами (схема 49). Нагревание выделенных комплексов **40**, содержащих фенильное кольцо у атома С(4) имидазольного цикла, приводит к изомеризации в имидазолиноны **1en,eo,er** с хорошими выходами.

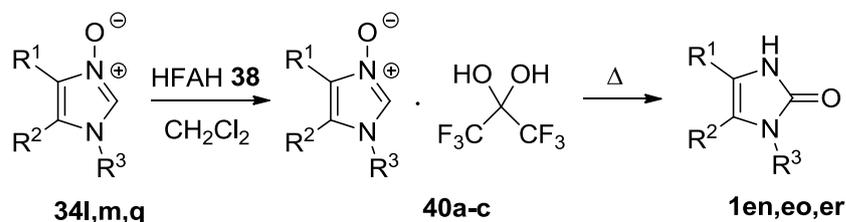


Схема 49

Авторы приводят механизм этого превращения (схема 50). На первой стадии проходит присоединение HFAH **39** к имидазол-3-оксидам **34** с образованием интермедиатов **U**. Дальнейшая реароматизация имидазольного кольца приводит к элиминированию молекулы воды и генерации полуацетала **V**. Дальнейшее превращение в имидазолиноны **1** протекает через 1,5-гидридный сдвиг и отщепление гексафторацетона **38**.

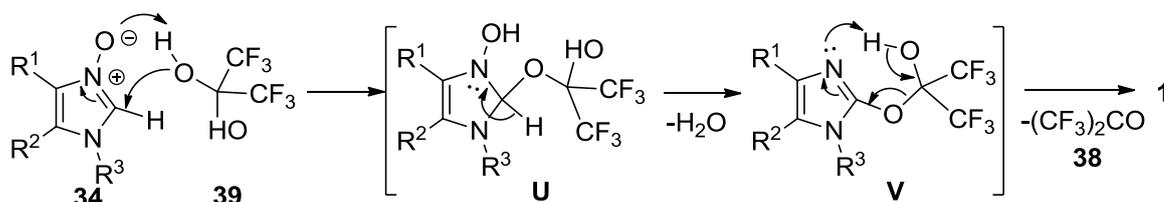


Схема 50

1.4.2 Синтез имидазолинонов термической изомеризацией *N*-оксидов

Термическая изомеризация *N*-оксидов **34** в имидазолиноны **1** представлена двумя работами [59,65]. Имидазолиноны **1ec,ee,eg,eu** получали из 1*H*-имидазол-3-оксидов **34a,c,e,t** при кипячении в бензоле или бромбензоле в течение 1-2 часов (схема 51, табл. 12) [59,65]. К сожалению, в литературе нет информации о механизме протекающей реакции.

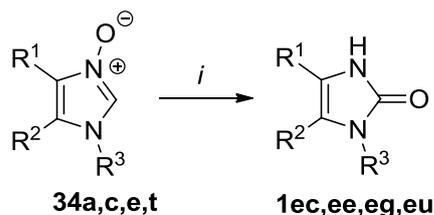


Схема 51

Таблица 12 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1ec,ee,eg,eu**

№	1, 34	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %	Ссылка, [№]
1	1ec,34a	Ph	Me	Bn	C ₆ H ₅ Br, кип., 1 ч	60	59
2	1ee,34c	Ph	Me	PMP		80	59
3	1eg,34e	Ph	Ph	CH ₂ Bn		55	59
4	1eu,34t	CO ₂ Et	Me	Me	C ₆ H ₆ , кип., 2 ч	87	65

1.4.3 Синтез имидазолинонов фотохимической изомеризации *N*-оксидов

В литературе имеется одна работа по синтезу 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1ee,ev-ex** из соответствующих 1*H*-имидазол-3-оксидов **34c,u-w** посредством фотохимической изомеризации (схема 52, табл. 13) [66]. Реакцию проводили при облучении кварцевой лампой от 2 до 4-х часов до полного исчезновения субстрата **34**. Использование ацетона и метанола в качестве растворителя привело к одинаковым результатам. Авторы предполагают, что механизм фотохимической изомеризации включает в себя формирование оксазиридина **W** в качестве интермедиата, характерного для реакции фотохимической перегруппировки 5- и 6-членных *N*-оксидов [69,70]. Наиболее вероятно, что оксазиридин **W** очень нестабилен и быстро перегруппировывается в соответствующий цвиттер-ион **X**.

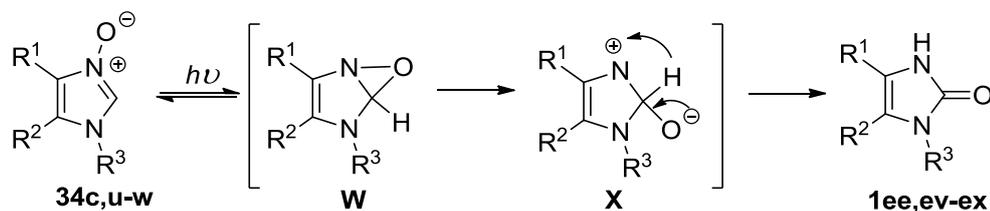


Схема 52

Таблица 13 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1ee,ev-ex**

№	1, 34	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции, <i>t</i>	Выход 1, %
1	1ee,34c	Ph	Me	PMP	<i>hν</i> , MeOH или Me ₂ CO, 25 °C	50
2	1ev,34t	Me	Me	PMP		55
3	1ew,34u	Me	Me	CH ₂ Bn		53
4	1ex,34v	Ph	Me	CH ₂ Bn		65

1.4.4 Спонтанная изомеризация *N*-оксидов в имидазолиноны

Известны примеры спонтанной изомеризации 1*H*-имидазол-3-оксидов **34x-aa** до имидазолонов **1ey-fb**, проходящей уже при комнатной температуре (схема 53, таблица 14) [65,67]. Трехкомпонентная *one-pot* конденсация параформа **28**, соответствующего первичного амина **13e,g,h** и этилового эфира 2-(гидроксиимино)-3-оксобутановой кислоты **41a** или 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-диона **41b** приводит к образованию соединений **34**, которые самопроизвольно перегруппировываются в имидазолиноны **1**. Промежуточно образующиеся *N*-оксиды **34** не были выделены из реакционной массы. Легкость превращения объясняется наличием электронноакцепторного заместителя у С(4)-атома в молекуле 1*H*-имидазол-3-оксида **34**.

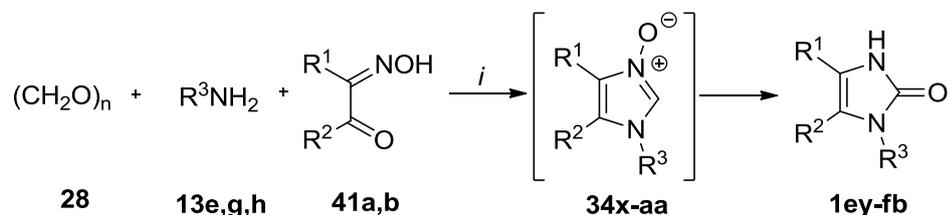


Схема 53

Таблица 14 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1ey-fb**

№	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %	Ссылка, [№]
1	CO ₂ Et 1ey,41a	Me 1ey,41a	 1ey,13g	EtOH, к.т., 48 ч	30	67
2	COMe 1ez,41b	Me 1ez,41b	 1ez,13g		40	67
3	CO ₂ Et 1fa,41a	Me 1fa,41a	Bn 1fa,13e	Et ₂ O, 0 °C, 48 ч	75	65
4	CO ₂ Et 1fb,41a	Me 1fb,41a	Cy 1ga,13h		69	65

1.5 Синтез имидазолинонов модификацией 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов

Одним из наиболее простых методов получения монозамещенных имидазолинонов **1** является алкилирование незамещенных по атомам азота имидазолинонов **5** (схема 54) [9,71-76].

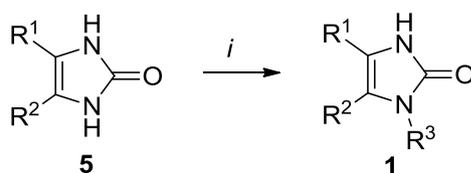


Схема 54

В целях поиска кардиотонических препаратов авторы статьи [9] синтезировали *N*-ацилированные имидазолиноны **1fc-fg** из незамещенного по атомам азота имидазолинона **5b** (схема 55, табл. 15). Взаимодействие соединения **5b** с различными ангидридами приводит к *N*-моноацилимидазолинонам **1fc-fg** с необычайно высокой региоселективностью. Наряду с продуктами **1**, образуются также диацетильные производные **20e-i** в следовых количествах.

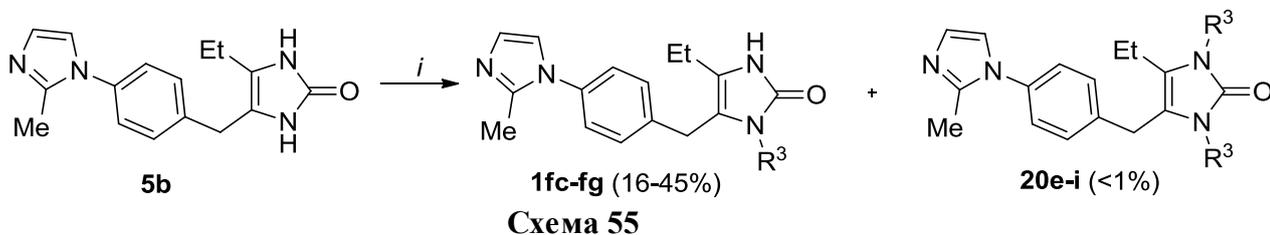
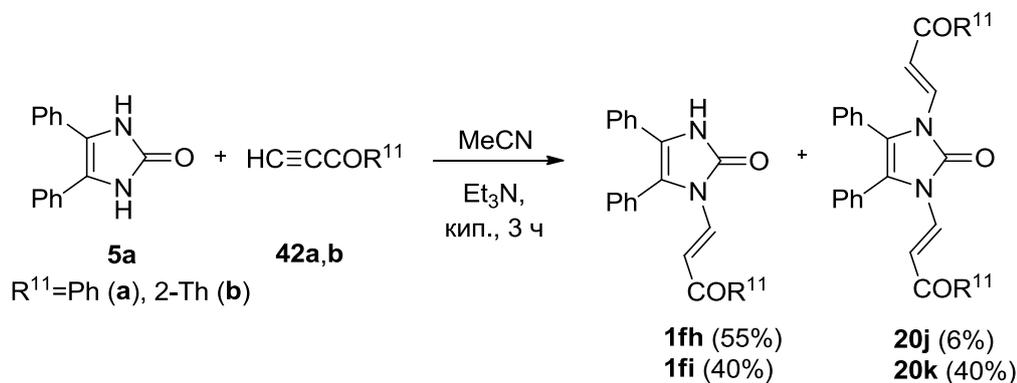


Таблица 15 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1fe-fg**

№	1, 20	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %
1	1fc,20e	Ac	Ac ₂ O, Et ₃ N, 85-90 °С, 3 ч	37
2	1fd,20f	C(O)Ph	1) 1 экв, NaOCH ₃ , MeOH, кип., 1 ч 2) (PhCO) ₂ O, ДМФА, 65 °С, 18 ч	45
3	1fe,20g	C(O)Et	(EtCO) ₂ O, ДМФА, 40 °С, 2.5 ч	20
4	1ff,20h	C(O) ^t Pr	(^t PrCO) ₂ O, ДМФА, 50 °С, 1 ч	41
5	1fg,20i	C(O)Bn	1 экв NaOCH ₃ , (BuCO) ₂ O, ДМФА, 40 °С, 24 ч	16

В реакции 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она **5a** и α-ацетиленкетонов **42a,b** помимо целевых соединений **1fh,fi** было установлено образование дизамещенных продуктов **20j,k** (схема 56) [71].



Другим примером синтеза имидазолинонов является взаимодействие 5-алкилзамещенных 4-бензил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **5c-f** с этоксиметилхлоридом в присутствии *N,O*-бис-(триметилсилил)ацетамида (BSA) (схема 57) [72]. Соединения **5** были силилированы при взаимодействии с BSA и далее алкилированы этоксиметилхлоридом с образованием моноалкилированных продуктов по атомам азота N(1) (**1fj-fm**) или N(3) цикла (**1fn-fq**), а также *N,N'*-дизамещенных соединений **20l-n**.

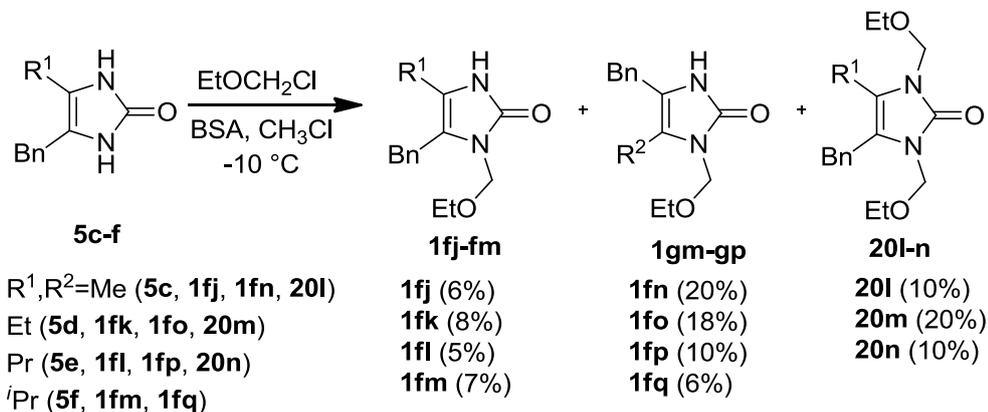


Схема 57

2'-Деоксирибонуклеозиды (α - и β -изомеры) **1fr,fs** были синтезированы гликозилированием 2-деокси-3,5-ди-*O*-толил-1-хлор- α -*D*-эритро-пентафуранозы **43** и станнированием имидазолинона **5g** при обработке SnCl_4 . После снятия защитных толильных групп, были выделены α - (**1fr**, 24%) и β -изомеры (**1fs**, 19%) (схема 58) [73].

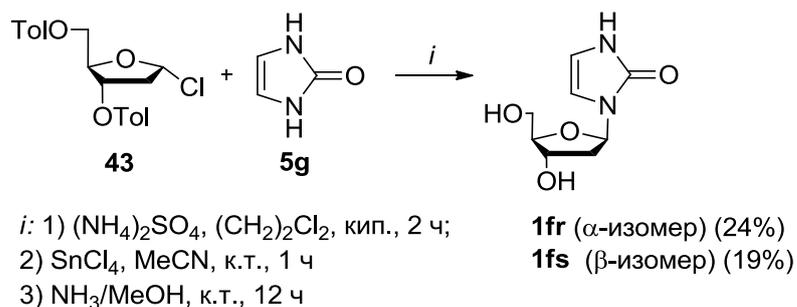


Схема 58

В работах [74-76] сообщается о синтезе имидазолинонов **1ft, fu** из 1*H*-имидазол-2(3*H*)-она **5g**, осуществленного в микроволновом реакторе (схема 59, табл. 16). Стоит отметить, что эти реакции могут протекать как в присутствии катализатора (CuI (табл. 16, строка 2)), так и без него (табл. 16, строка 1), при этом время реакции может изменяться от нескольких минут (табл. 16, строка 1) до 1.5 ч (табл. 16, строка 2).

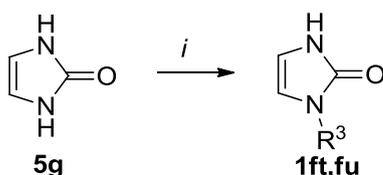


Схема 59

Таблица 16 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1gs,gt**

№	1	R ³	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1, %	Ссылка, [№]
1	1ft			н.у.*	74,75
2	1fu			99	76

*Сокращение н.у. соответствует тому, что выход не указан

1.6 Другие методы синтеза имидазолинонов

1.6.1 Формирование имидазолинового цикла из соединений, не содержащих гетероциклические фрагменты

Синтез имидазолинонов **1fv-gh** осуществлен восстановительной внутримолекулярной циклизацией метиловых эфиров уреидокислот **44a-s**, которые были получены взаимодействием изоцианатов **10d,u-y** с гидрохлоридами метиловых эфиров аминокислот **45a-k** (схема 60, табл. 17) [77].

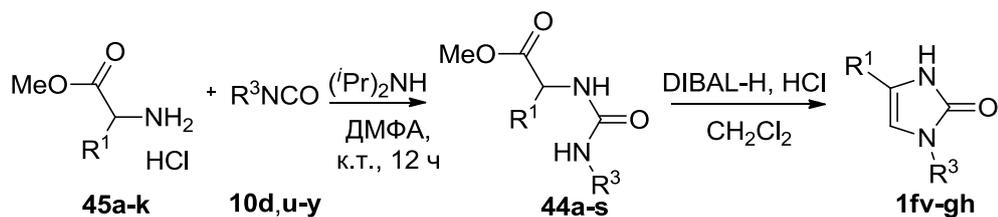
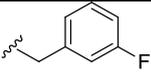
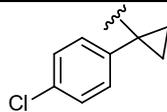
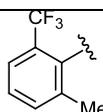


Схема 60

Таблица 17 Выходы продуктов **1fv-gh** и **44a-s**

№	R ¹	R ³	Выход, %	
			44	1
1	Cy 1fv, 44a, 45a	Ad 44a, 10p	98	7

№	R ¹	R ³	Выход, %	
			44	1
2	^t Bu 1fw, 44b, 45b	Ad 44b, 10p	76	25
3	^t Pr 1fx, 44c, 45c	Ad 44c, 10p	99	49
4	Ph 1fy, 44d, 45d	Ad 44d, 10p	98	72
5	^t Bu 1fz, 44e, 45e	Ad 44e, 10p	98	12
6	 1ga, 44f, 45f	Ad 44f, 10p	88	32
7	^s Bu 1gb, 44g, 45g	Ad 44g, 10p	98	32
8	CH ₂ ^t Bu 1gc, 44h, 45h	Ad 44h, 10p	86	33
9	cPr 1gd, 44i, 45i	Ad 44i, 10p	95	34
10	CH ₂ CF ₃ 1ge, 44j, 45j	Ad 44j, 10p	88	47
11	CH ₂ Cy 1gf, 44k, 45k	Ad 44k, 10p	74	22
12	^t Bu 1gg, 44l, 45e	4-CF ₃ C ₆ H ₃ 44l, 10q	96	27
13	^t Pr 1gh, 44m, 45c	2-CF ₃ C ₆ H ₃ 44m, 10r	90	27
14	^t Bu 1hz, 44e, 45e	Ad 44e, 10p	93	15
15	^t Pr 1gi, 44n, 45c	Ad 44n, 10p	59	7
16	ⁱ Pr 1gj, 44o, 45c	 44o, 10s	76	5
17	^t Bu 1gk, 44p, 45e	2-MeOC ₆ H ₄ 44p, 10d	94	38
18	^t Bu 1gl, 44q, 45e	2-CF ₃ C ₆ H ₄ 44q, 10r	99	31
19	^t Bu 1gm, 44r, 45e	2,4-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ 44r, 10t	90	41
20	ⁱ Bu 1gn, 44s, 45e	 44s, 10u	71	49

Авторами статьи [78] были исследованы границы применимости реакции циклизации 2-амино-2-фениацетонитрила **13i** и изоцианатов **10c,x-ab** с образованием 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1fo-ft** (схема 61, табл. 18). Из таблицы видно, что в мягких условиях реакции, толерантных к ряду функциональных заместителей, получают различные *N*(1)-замещенные 5-амино-4-фенилимидазол-2-оны **1**. Если R³ является сильной электроноакцепторной группой, такой как этоксикарбонильная группа (табл. 18, строки 6-8), то для промотирования этой реакции может быть использовано каталитическое количество основания (Et₃N). Этот факт объясняется увеличением нуклеофильности мочевиного интермедиата **Y**, который требует основного катализа для осуществления циклизации.

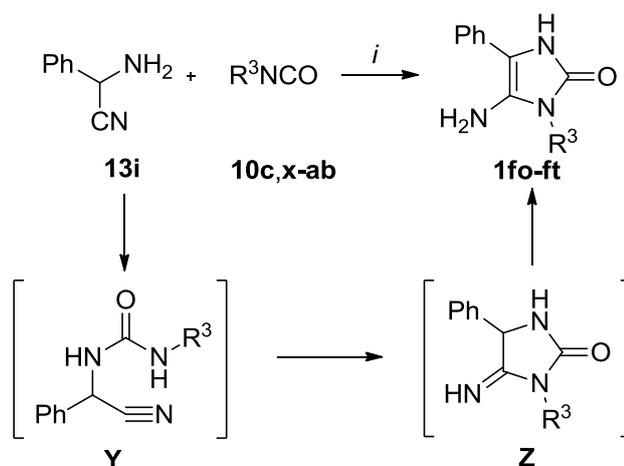


Схема 61

Таблица 18 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1fo-ft**

№	1,10	R³	Условия реакции, i	Выход 1, %
1	1fo,10c	Ph	MeCN, 80 °С, 2 ч	68
2	1fp,10x	CH ₂ Bn	Диоксан, 100 °С, 2 ч	59
3	1fq,10y	Pr	MeCN, 80 °С, 2 ч	85
4	1fr,10z	(CH ₂) ₂ Cl	Диоксан, 100 °С, 2 ч	82
5	1fs,10aa	(O)P(EtO) ₂	Диоксан, 100 °С, 2 ч	59
6	1ft,10ab	CO ₂ Et	Диоксан, 100 °С, 12 ч	24
7	1ft,10ab	CO ₂ Et	Et ₃ N, (0.1 экв), (CH ₂ Cl) ₂ , 25 °С, 24 ч	48
8	1ft,10ab	CO ₂ Et	Et ₃ N, (0.1 экв), (CH ₂ Cl) ₂ , 80 °С, 1 ч	51

Исследованию взаимодействия α-хлоральдиминов **46** и α-бромкетиминов **47** с цианатом калия посвящено несколько статей [7,8,79]. N. de Kimpe и соавторы показали, что 1-алкил-5,5-диметил-4-метоксиимидазолидин-2-оны **48a-e** легко доступны при взаимодействии α-

хлоральдиминов **46a-e** в метаноле с KOCN с промежуточным образованием метоксиазиридинов **AA**. Было установлено, что катион **AB**, образующийся при обработке TFA в отсутствие каких-либо других растворителей при комнатной температуре, перегруппировывается в катион **AC** с дальнейшим образованием 1-замещенных 4,5-диметил-4-имидазолин-2-онов **1em, fu-fx** (48-92%) (схема 62) [7, 79].

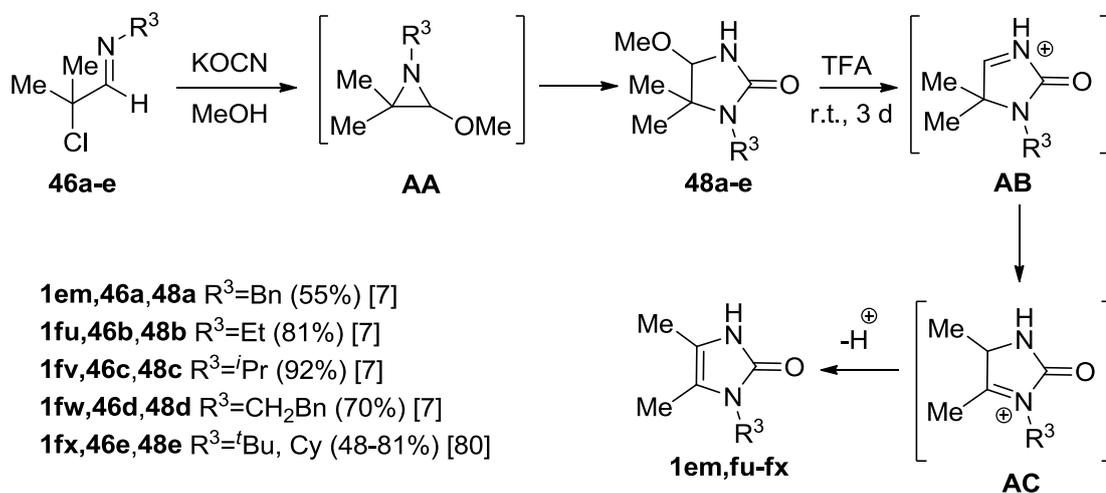


Схема 62

Те же авторы продолжили свои исследования в синтезе 5-арил-1,4-диметил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1fy-gd** по реакции α-бромкетиминов **47a-f** с KOCN в ДМФА (схема 63, табл. 19) [8]. Механизм реакции может быть интерпретирован в рамках нуклеофильного замещения гетероаллильного атома брома в соединениях **47a-f** на амбидентный цианатный анион. При таутомерном сдвиге в иминах **49'a-f** образуются енамины **49a-f**, содержащие нуклеофильный атом азота, подходящий для внутримолекулярного нуклеофильного присоединения через цвиттер-ион **AD**. Такая трансформация интермедиатов **49a-f** также может быть связана с бπ-электроциклической реакцией. Альтернативный путь, включающий первоначальное присоединение азота енаминового производного α-бромкетимина через цвиттер-ион и последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение у атома азота не может быть исключен.

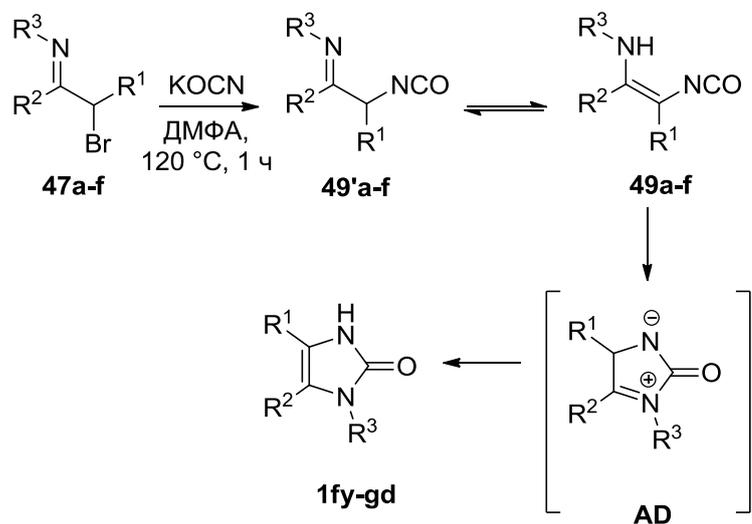


Схема 63

Таблица 19 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1fy-gd**

№	1,47,49,49'	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции	Выход 1 , %
1	1fy,47a,49a,49'a	Me	Ph	<i>i</i> Pr	MeCN, кип, 115 ч	31
					DMF, 120 °C, 2.5 ч	22
2	1fz,47b,49b,49'b	Et	Ph	<i>i</i> Pr	DMF, 120 °C, 2.5 ч	35
3	1ga,47c,49c,49'c	Me	Ph	Cy	DMF, 120 °C, 2 ч	43
4	1gb,47d,49d,49'd	Me	<i>p</i> -Tol	<i>i</i> Pr	DMF, 120 °C, 1 ч	70
5	1gc,47e,49e,49'e	Pr	Ph	<i>i</i> Pr	DMF, 120 °C, 2 ч	55
6	1gd,47f,49f,49'f	Me	Ph	Et	DMF, 120 °C, 2 ч	50

Синтез 1-замещенных 5-амино-4-циано-2-гидроксиимидазолов **1ge-gs** был осуществлен взаимодействием аминмалонитрила **50** и *i*Pr₂NEt с изоцианатами **10c,x,ac-ao**, генерированным по реакции трифосгена и первичных аминов **13e,j-w** в ТГФ (схема 64, табл. 20) [80,81]. Следует отметить, что эффективность реакции сильно зависит от количества *i*Pr₂NEt. Реакция в присутствии 0.8 экв *i*Pr₂NEt проходит гладко. Однако использование более чем 1.0 экв основания резко снижает выход **1**, так как в этом случае происходит полимеризация аминмалонитрила.

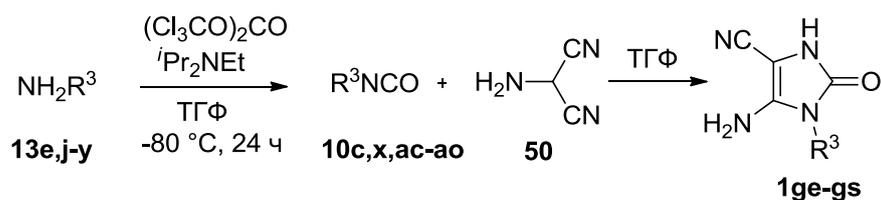
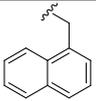


Схема 64

Таблица 20 Выходы имидазолинонов **1ge-gs**

№	1,10,13	R ³	Выход 1, %	Ссылка, [№]
1	1ge,10ac,13e	Bn	85	80,81
2	1gf,10ad,13j	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	41	80
3	1gg,10ae,13k	3-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	54	80
4	1gh,10af,13l	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	41	80,81
5	1gi,10ag,13m	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	58	80
6	1gj,10ah,13n	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂	58	80,81
7	1gk,10ai,13o	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	50	80,81
8	1gl,10aj,13p	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	54	80,81
9	1gm,10ak,13q	2,5-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	92	80,81
10	1gn,10al,13r		75	80
11	1go,10c,13s	Ph	73	80,81
12	1gp,10am,13t	Bu	22	80,81
13	1gq,10an,13u	C ₇ H ₁₅	19	80
14	1gr,10x,13v	CH ₂ Bn	41	80,81
15	1gs,10ao,13w	(CH ₂) ₂ Bn	40	80

Оригинальный путь синтеза имидазолинонов **1gt-gy** предложен S. Chumachenko и соавторами (схема 65, табл. 21) [82]. Впервые было показано, что при нагревании соединений **51** в разбавленном щелочном растворе происходит внутримолекулярная циклизация с образованием имидазолинонов **1gt-gy**.

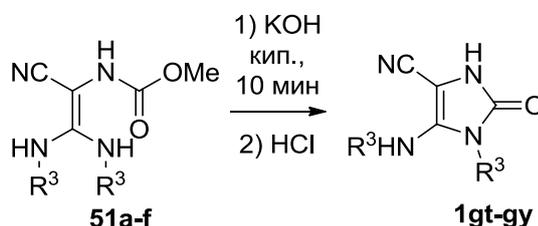


Схема 65

Таблица 21 Выходы имидазолинонов **1gt-gy**

№	1,51	R ³	Выход 1, %
1	1gt,51a	Me	45
2	1gu,51b	Pr	50
3	1gv,51c	Bn	85
4	1gw,51d	CH ₂ Bn	80
5	1gx,51e	Ph	85
6	1gy,51f	4-MeC ₆ H ₄	75

Возможный механизм включает последовательные стадии депротонирования соединения **51** с образованием аниона **AE**, который циклизуется в интермедиат **AF** (схема 66). На следующей стадии происходит отщепление молекулы спирта и генерация аниона **AG**, дальнейшее протонирование которого приводит к продуктам **1**.

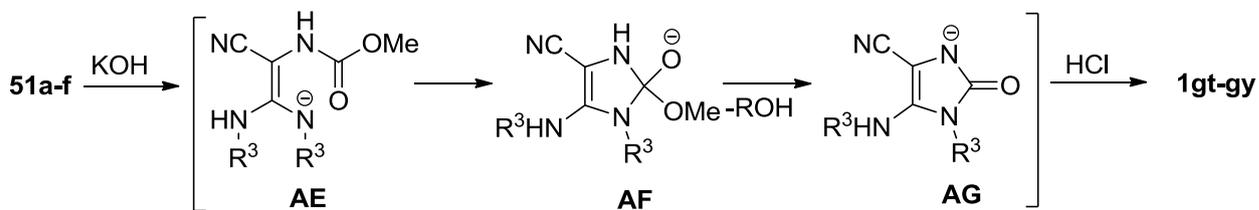


Схема 66

Синтезу фосфорзамещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1gz-hd** посвящена работа [4]. Известно, что первичные енамины выступают как амбидентные нуклеофилы, однако если первичные β-аминофосфонаты **52a-e** ввести в реакцию с эквимольными количествами диэтилазодикарбоксилата **53** в кипящем ТГФ, то образование функционализированных енаминов **54a-e** путем присоединения субстратов **52a-e** к диазеновой связи азодикарбоксилата протекает с высокой региоселективностью (схема 67). Дальнейшее кипячение соединений **54a-e** в ТГФ в присутствии NaH приводит к продуктам **1gz-hd**.

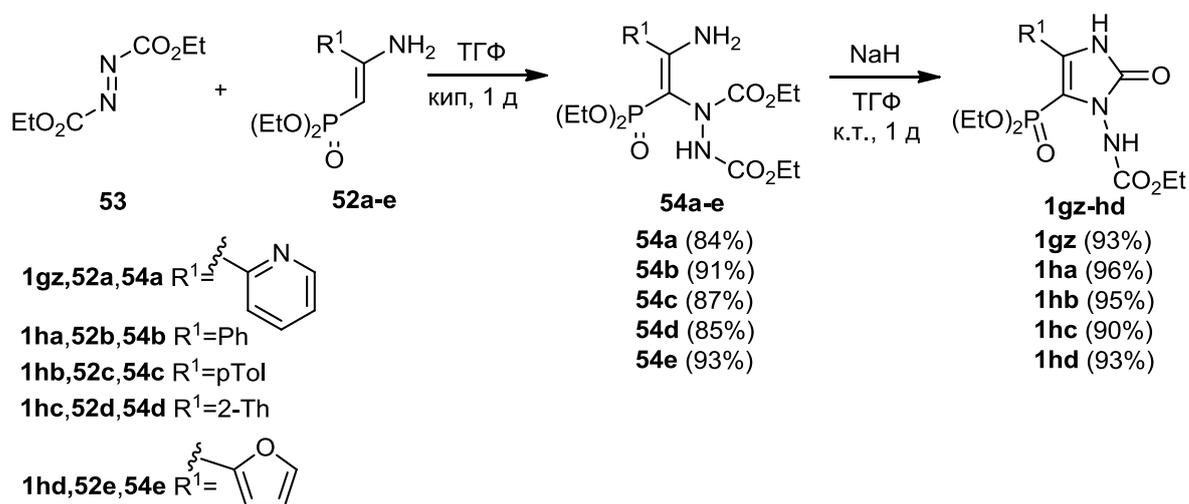


Схема 67

При взаимодействии анти-α-аминооксима **55** с фосгеном образуется интермедиат **AH**, который превращается в соединение **1he** за счет отщепления молекулы HCl (схема 68). Н. Gnichtel и соавторы приводят механизм этой перегруппировки [83].

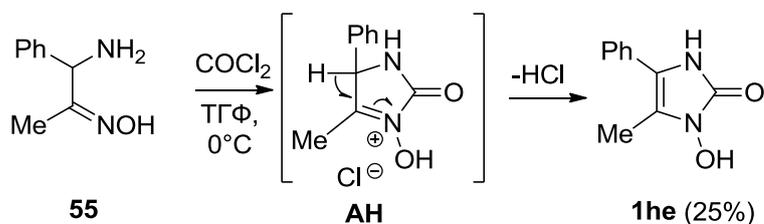


Схема 68

Синтез 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты **1hf** основан на конденсации метилмочевины **3a** и винной кислоты **56** (схема 69) [84]. В качестве катализатора используется серная кислота, а выход продукта составил 54%.

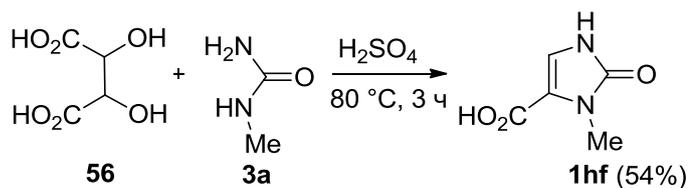


Схема 69

С. Moody предложил элегантный подход к синтезу имидазолинона **1hg**, заключающийся в обработке диазабициклоундецем (DBU) 4-(йодметил)имидазолидин-2-она **57** (схема 70) [85]. Соединение **57** получили из триметилсилилтрифлата (TMSOTf) и соответствующей мочевины **58**, синтезированной из аллиламина **59** с выходом 95%.

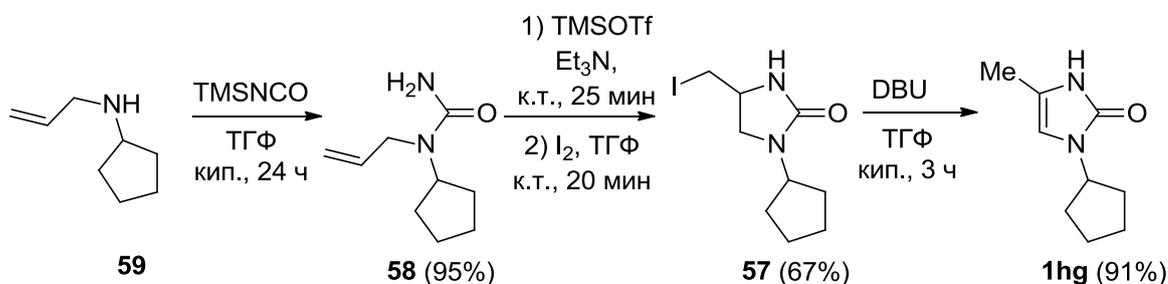


Схема 70

1.6.2 Синтез имидазолинонов трансформацией других гетероциклических систем

1.6.2.1 ANRORC-Трансформации гетероциклов в имидазолиноны

В литературе встречается ряд работ по превращению 4,5-дифенилоксазол-2(3*H*)-она **60** и замещенных бенз[*d*]оксазол-2(3*H*)-онов **61** в имидазолиноны **1** [86-88].

В статье [86] изучалось взаимодействие 4,5-дифенилоксазол-2(3*H*)-она **60** с первичными аминами **13e,h,u,z**, которое приводит к соответствующим 1-замещенным 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онам **1a,ef,eo,hh** (схема 71, табл. 22). При введении в реакцию бензил- (**13e**) и циклогексиламинов **13h** из реакционной смеси в небольших количествах были выделены также соответствующие *N,N'*-дизамещенные мочевины **4c,d**, образующиеся, по-видимому, в результате переаминирования промежуточной β -оксомочевины **AI**.

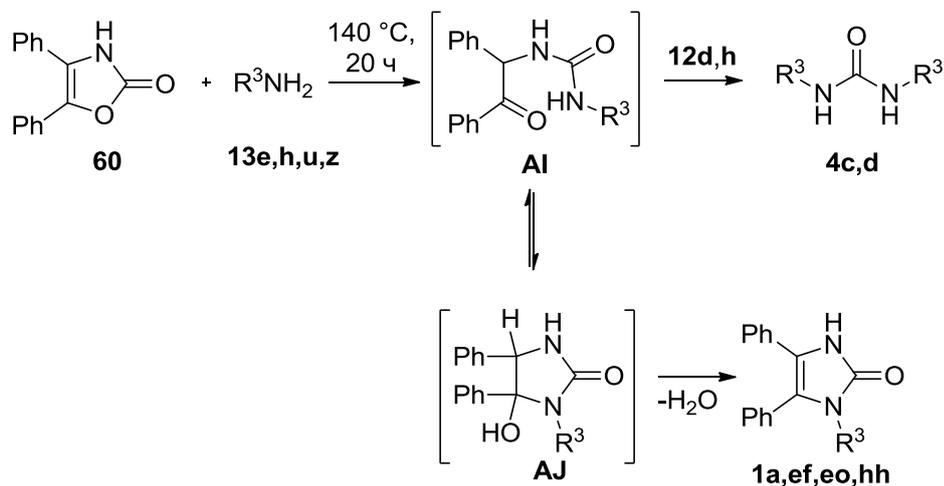


Таблица 22 Выходы имидазолинонов **1a,ef,eo,hh**

№	1,4,13	R ³	Выход 1, %
1	1ef,4c,13e	Bn	72
2	1eo,4d,13h	Cy	50
3	1a,13z	Me	57
4	1hh,13u	Bu	76

Авторы статьи [87] сообщают об интересной трансформации 3-(2-оксоалкил)-2-бензоксазолонов **61a-m** в имидазолиноны **1hi-hv** при восстановлении Na₂S₂O₄ в щелочной среде с выходами 50-89% (схема 72, табл. 23). Исходя из наблюдаемых превращений, предлагается возможный механизм, первой стадией которого является трансформация гидроксиминогруппы в имино-группу. Образующиеся интермедиаты **AK** невозможно выделить, так как они претерпевают стремительный внутримолекулярный аминолиз с присоединением иминогруппы по C(2) атому в гетероцикле с расщеплением связи C(2)-O и образованием имидазолинонового кольца.

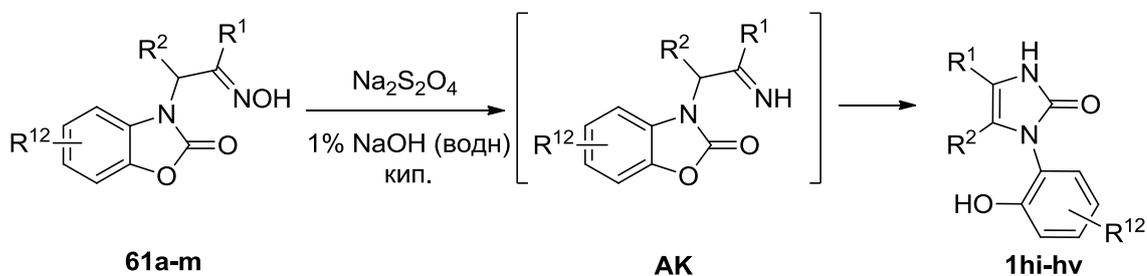


Таблица 23 Выходы имидазолинонов **1hi-hv**

№	1,61	R ¹	R ²	R ¹²	Выход 1, %
1	1hi,61a	Me	H	H	84
2	1hj,61b	Me	H	4-Cl	89
3	1hk,61c	Me	H	4-Br	61
4	1hl,61d	Me	H	5-Cl	80
5	1hm,61e	Me	H	4-Br-5-Cl	82
6	1hn,61f	Me	H	4-SO ₂ NH ₂	56
7	1ho,61g	Me	H	5-SO ₂ NH ₂	50
8	1hp,61h	Me	Me	H	76
9	1hr,61i	Me	Me	4-Cl	79
10	1hs,61j	Me	Me	4-Br	72
11	1ht,61k	Me	Me	5-Cl	78
12	1hu,61l	Et	H	4-Cl	60
13	1hv,61m	Et	H	4-Br	76

Другой пример трансформации бензоксазолона **61n** в имидазолинон **1hw** представлен в работе [88]. Было показано, что при обработке соединения **61n** гидридом натрия в ДМФА и добавлении α -бромо-4'-(трифторметил)-ацетофенона **19g** с выходом 93% образуется продукт **1hw** (схема 73). Авторы не приводят механизма протекающего процесса.

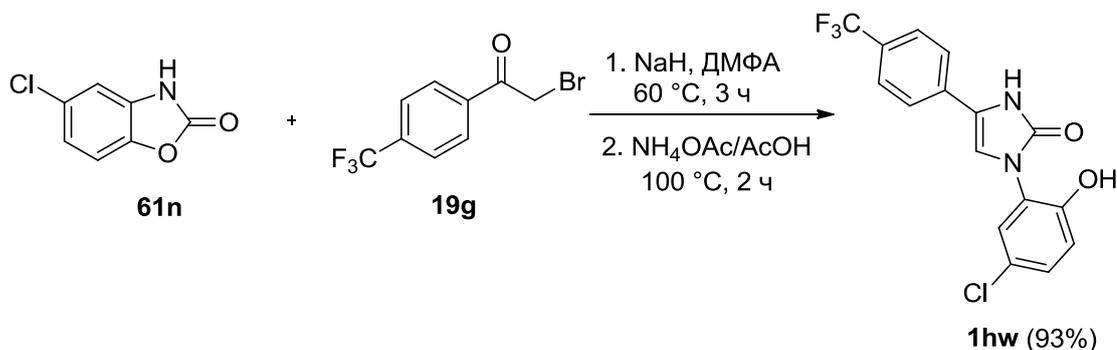


Схема 73

Т. Итава и соавторы показали, что имидазолинон **1hx** (56%) может быть получен взаимодействием 1-метил-5-(метиламино)-1*H*-имидазол-4-карбонитрил **33b** с этилхлороформатом в воде в присутствии NaHCO₃ (схема 74) [89]. Предположительно, процесс протекает через образование интермедиата **AL**.

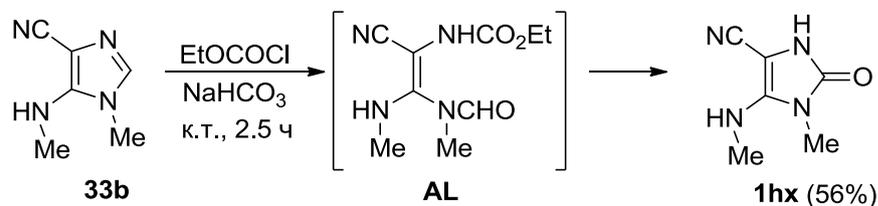


Схема 74

В литературе представлен термолиз (3*R*,4*R*)-4-(метилсульфинил)-3-(третиламино)азетидин-2-она **62**. Образование имидазолинона **1hy** может быть объяснено посредством генерации интермедиата **AM**, который, возможно, претерпевает расширение цикла до соединения **AN**, хотя образование изоцианата **AO** также не исключено (схема 75) [90].

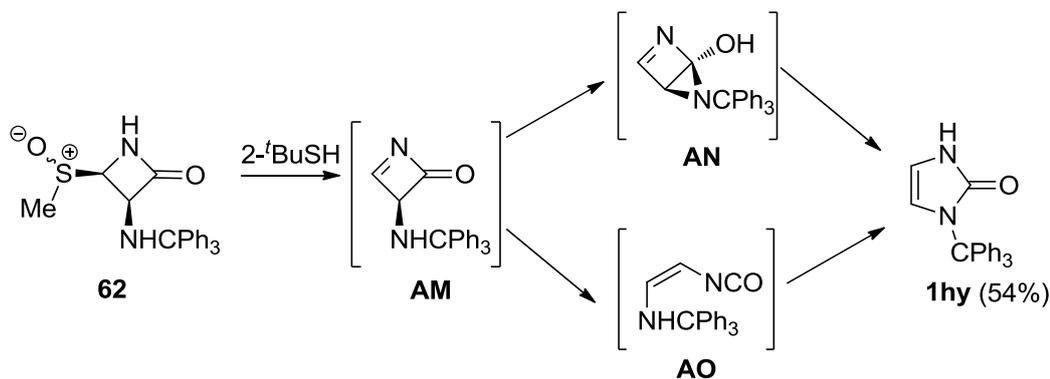


Схема 75

1.6.2.2 Другие трансформации гетероциклов в имидазолиноны

Известно, что пурины **63** также используются в синтезе 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **1** [91,92]. Было показано, что обработка 9-метил-8-оксоаденина **63a** *m*-хлоропероксибензойной кислотой (MCPBA) в MeOH приводит к *N*-оксиду **64** с выходом 98% (схема 76) [91]. Метилирование соединения **64** MeI в AcNMe₂ при 50 °C приводит к соединению **65a** с выходом 61%. 1-бензилксамещенный продукт **65b** был выделен в виде перхлората **65b**·HClO₄ с идентичным выходом при бензилировании соединения **64**. В водном растворе NaOH в соединении **65** легко происходит раскрытие цикла при 40 °C. Выход имидазолинона **1hz** составил только 25%, так как в условиях экстракции образуется **65a**. Соединение **1ia** выделено с выходом 26%.

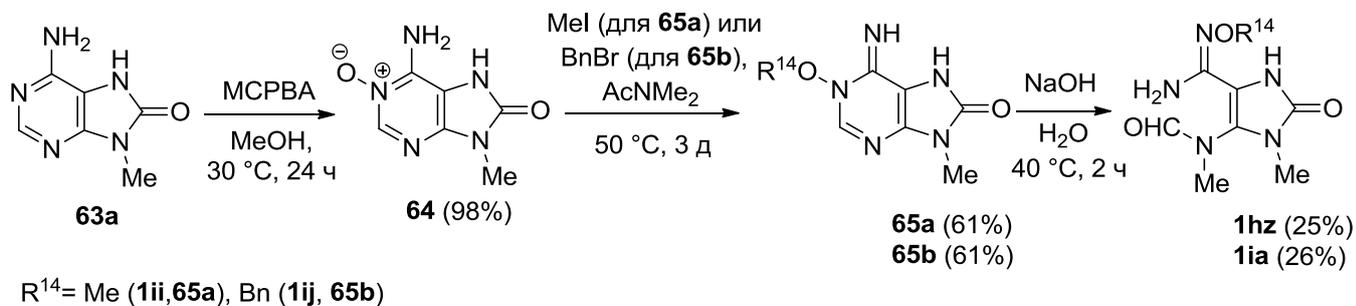


Схема 76

В работе [92] имеется еще один пример подобного превращения: соединение **63b** разлагается при обработке 4н NaOH до имидазолинона **1ib**, выход которого составил 80% (схема 77).

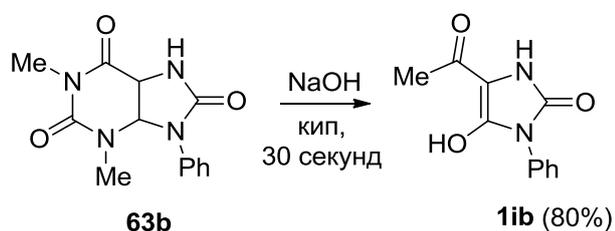


Схема 77

Наряду с этими результатами другими авторами было установлено, что гидролиз соединения **33c** под действием HCl в метаноле приводит к метанолизу только одной из нитрильных групп с образованием продукта **1ic** (82%) (схема 78) [93]. Обработка соединения **33c** избытком MeONa и MeI приводит к моноиминовому эфиру **33d** с выходом 63%, кислотный гидролиз которого дает соединение **1ic** (91%).

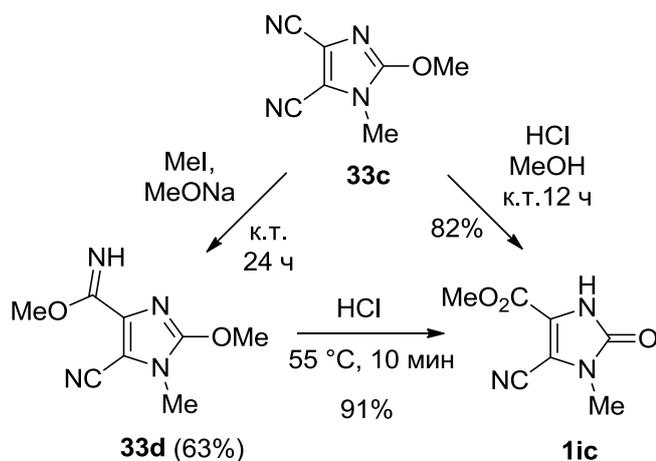


Схема 78

Интересный факт обнаружен в реакциях бетаинов **66** с трифенилфосфином (схема 79) [94]. В зависимости от характера используемой кислоты либо осуществляется атака трифенилфосфином углерода формильной группы с последующей сигматропной перегруппировкой, приводящей к бициклическому соединению **67** (путь I), либо образуется фосфониевая соль **1id**.

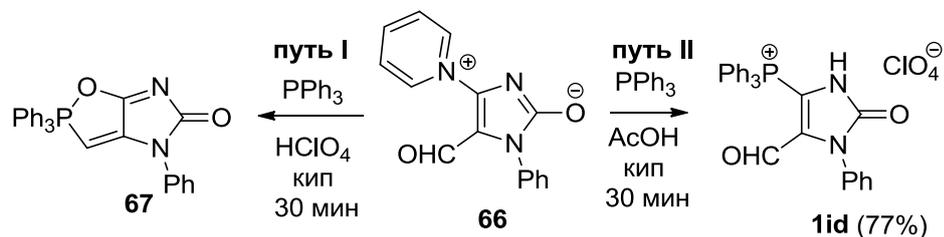


Схема 79

Другой подход к синтезу имидазолинонов **1** основан на взаимодействии 2-монозамещенных 3-амино-2*H*-азиринов **68**, которые реагируют с тиазолинонами **69**, содержащими NH-группу, путем расширения кольца, приводя к целевым соединениям **1ie-ij** (схема 80, табл. 24) [95]. Реакцию проводят при комнатной температуре в *i*PrOH в течение 1 ч, выходы соединений **1** составили 62-96%

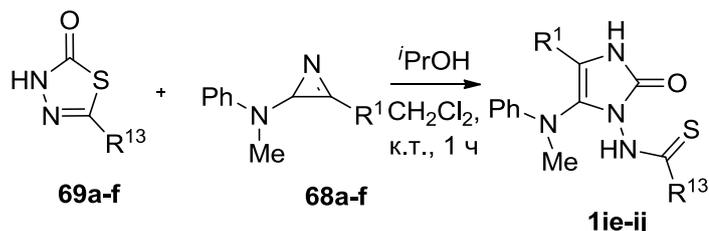


Схема 80

Таблица 24 Выходы имидазолинонов **1ie-ij**

№	1,68,69	R ¹	R ¹⁴	Выход 1, %
1	1ie,68a,69a	Ph	Ms	84
2	1if,68b,69b	Me	Ms	95
3	1ig,68c,69c	Et	Ms	65
4	1ih,68d,69d	Ph	MeO	82
5	1ii,68e,69e	Me	MeO	96
6	1ij,68f,69f	Et	MeO	71

Механизм этого превращения представлен на схеме 81: протонирование азирина **68**, приводящее к нуклеофильной атаке по атому С(3) 5-замещенных 1,3,4-тиадиазолонов **69**, протекает с образованием интермедиата **AP**, в котором происходит раскрытие азиридинового цикла по N(1)-С(3) связи, давая цвиттер-ионную структуру **AQ**. Интермедиат **AQ** при

раскрытии 1,3,4-тиадиазольного кольца образует цвиттер-ион **AR**, который таутомеризуется в более стабильный продукт **1**.

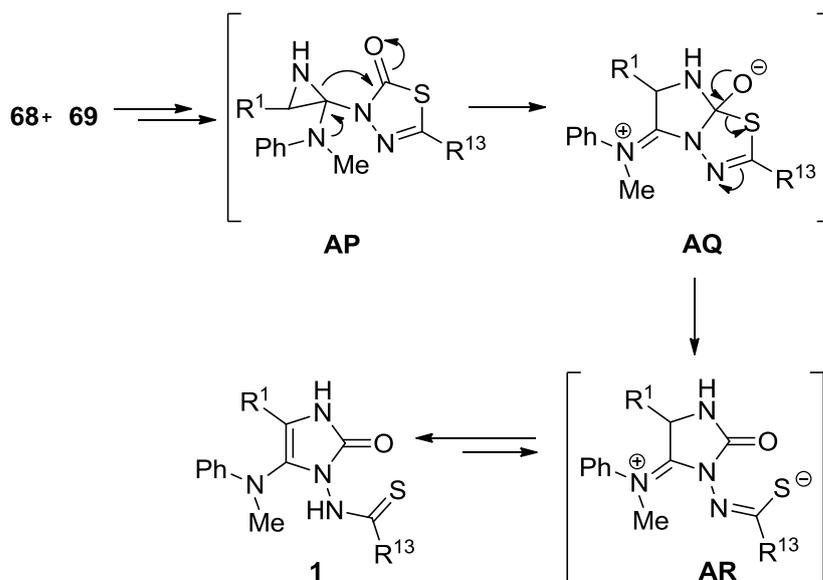


Схема 81

1-Метил-5-гидроксиурацил **70a** претерпевает бензильную перегруппировку и дегидратацию в 0.1н NaOH при 100 °С, приводя к 1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоте **1ik** (схема 82) [96]. Протекание этой перегруппировки обусловлено тем, что 5-гидроксиурацил **70a** в щелочной среде может существовать в 5-кето-таутомерной форме (**AS** и **AS'**). Атака гидроксид-аниона по атому C(4) интермедиата **AS**, образующегося при протонировании аниона **AS'**, и последующее сужение цикла в интермедиате **AT** приводит к образованию аниона **AU**, который посредством миграции протона образует карбоксилатную форму **AV**. Основно катализируемая дегидратация, включающая отщепление лабильного протона у атома N(3) в интермедиате **AV**, приводит к 2-оксоизоимидазолинону **AW**, при перегруппировке которого образуется 1-замещенный имидазолинон **1ik**.

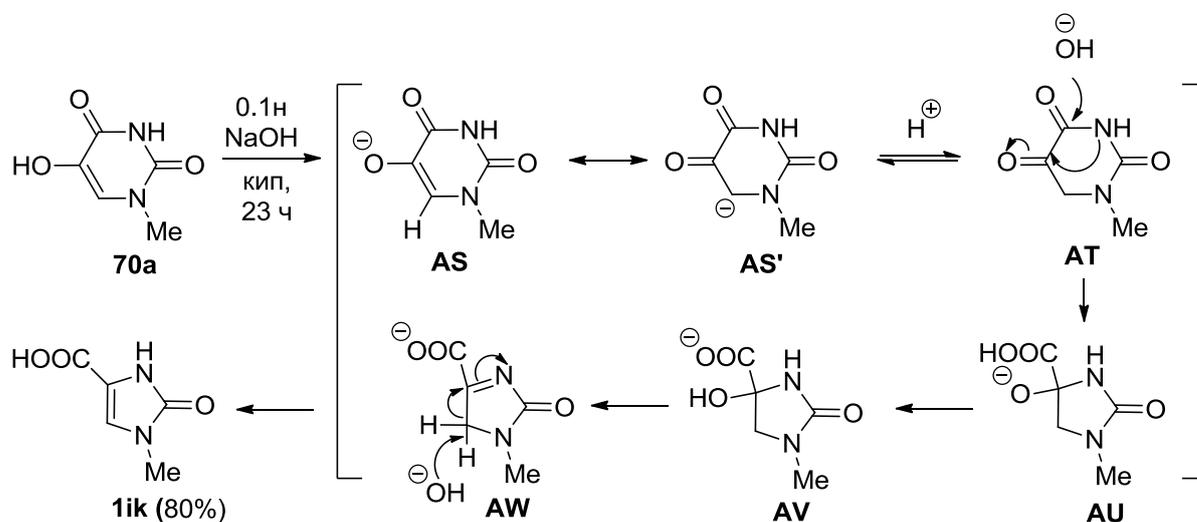


Схема 82

В работе [97] обработкой 1-метил-5-ацетокси-6-(ацетоксиметил)урацила **70b** раствором NaOH была получена натриевая соль 4-гидрокси-1-метил-5-метилден-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилата **71**. Дальнейшая обработка щелочным раствором и последующее подкисление реакционной массы приводит к смеси 1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты **1il** (70%) и бисимидазолинона **1im** (9%) (схема 83).

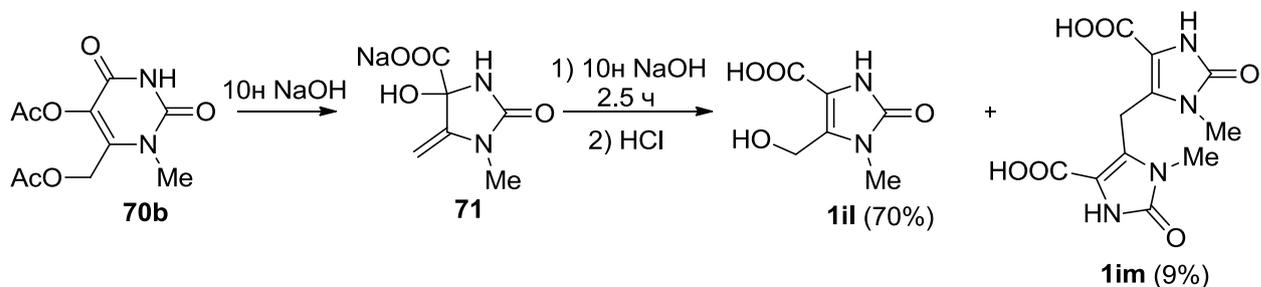


Схема 83

Перегруппировки хинолиновых систем в имидазолидин-2-оны описал А. Klásek [98,99].

На основе тетрахинолинмочевин **72** и 3-замещенных 1*H*,3*H*-хинолин-2,4-дионов **73** в различных условиях были получены имидазолиноны **1ip,iq**, бис-имидазолмочевины **1in,io** и индолилмочевины **74a,b** (схема 84, табл. 25).

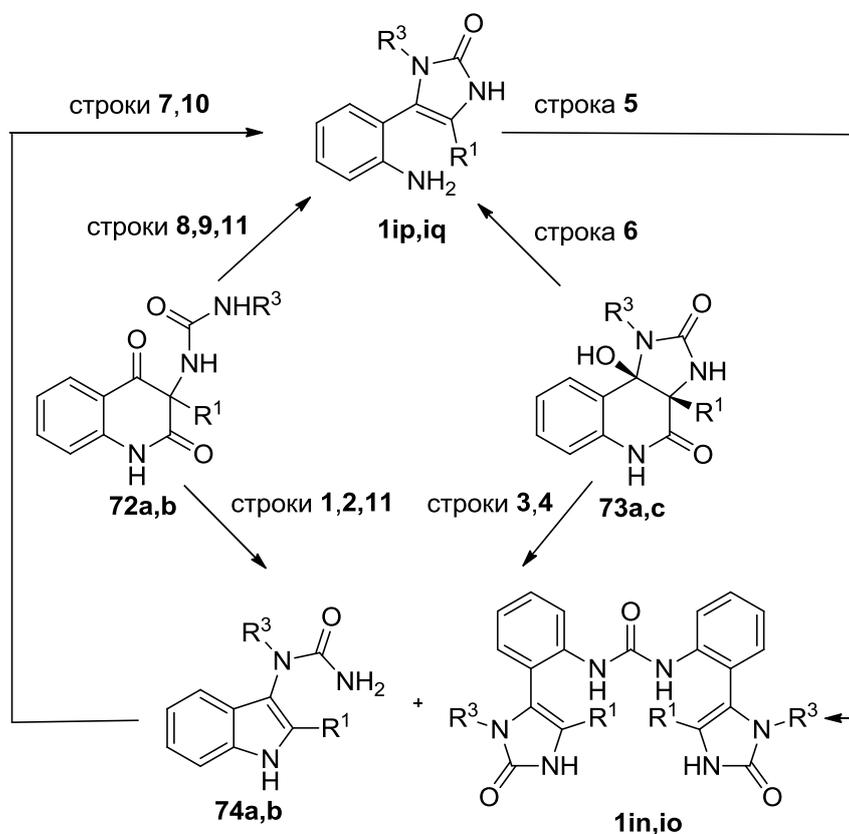


Схема 84

Таблица 25 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1in-iq**

№	Исходное соединение	Продукт	R ¹	R ³	Условия реакции	Выход, %	Ссылка, [№]
1	72a	1in	Bu	Bu	AcOH, кип., 1 ч	36	98
2	72a	74a+1in	Bu	Bu	70% AcOH (водн.), кип., 1.5 ч	18 (74a) 67 (1in)	99
3	73a	1in	Bu	Bu	AcOH, кип., 1 ч	34	98
4	73a	74a+1in	Bu	Bu	70% AcOH (водн.), кип., 1.5 ч	18 (74a) 53 (1in)	99
5	6a	1in	Bu	Bu	1. (C ₃ CO) ₂ CO, к.т., 1 ч. 2. кип., 2.5 ч	6	98
6	73b	1io	Ph	Bu	AcOH, кип., 1 ч	52	98
7	4a	1ip	Bu	Bu	HCl (конц.), кип., 1 ч	74	98
8	73a	1ip	Bu	Bu	HCl (конц.), кип., 2 ч	80	99
					HCl (конц.), кип., 1 ч	54	99
9	74b	1iq	Bu	Ph	HCl (конц.), кип., 1 ч	94	98
10	74b	1iq	Bu	Ph	HCl (конц.), кип., 1 ч	74	99
11	72b	74b	Bu	Ph	AcOH, кип., 1 ч	7	98

Авторы предлагают следующий механизм реакции (схема 85). Соединение **72**, предположительно, может циклизоваться с образованием изомера карбиноламина **73**. Дегидратация соединения **73** приводит к интермедиату **AY**, который также может быть получен через катион **AX**, а далее в кислой среде протекает гидролиз изоцианата **AY** в имидазолиноны **1ip,iq**. Продукты **1in,io** образуются через присоединение имидазолинонов **1ip,iq** к непрореагировавшему изоцианатному интермедиату **AY**.

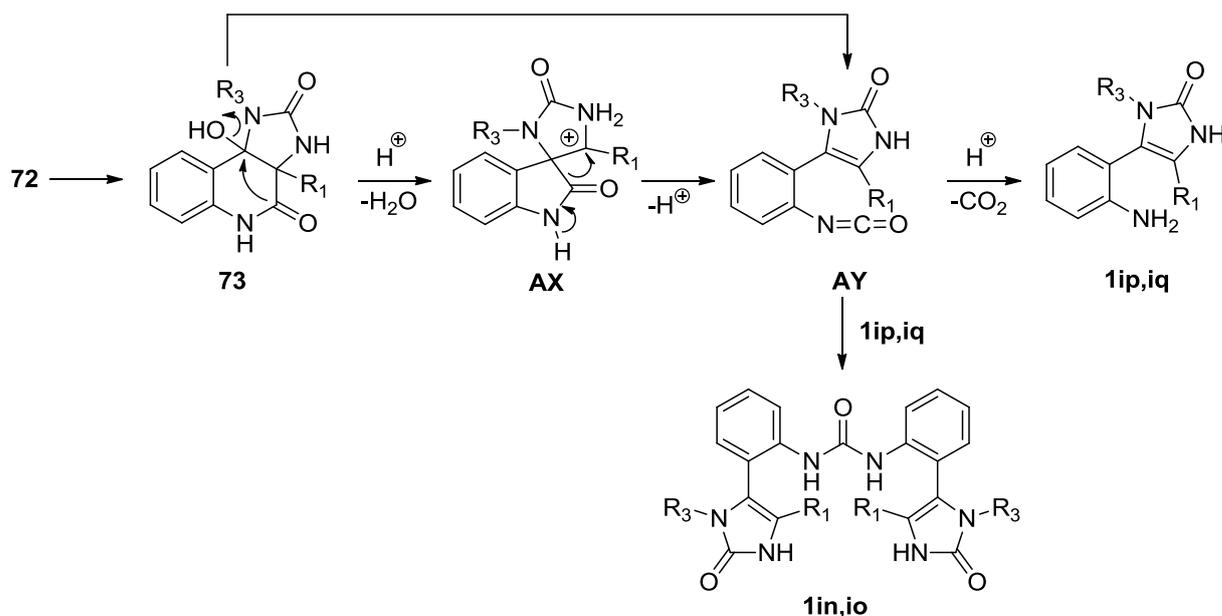


Схема 85

1.6.3 Фотохимические методы синтеза имидазолинонов

Известны оригинальные примеры синтеза имидазолинонов, осуществляемые посредством фотохимических перегруппировок [17,100,101]. Установлено [17], что при облучении ртутной лампой высокого давления 2,3,4-трифенилизоксазол-5(2*H*)-имин **75** перегруппировывается в 1,4,5-трифенил-имидазолон-2 **1b** и 3-[(α -фениламино)-бензилиден]-индолинон-2 **76** с суммарным выходом 61% (схема 86). Реакцию проводят в EtOH или C₆H₆, при этом в бензоле преимущественно образуется соединение **76**, а в этаноле – **1b**. Предполагается, что образование соединения **1b** протекает через азиридиновый интермедиат **AZ**.

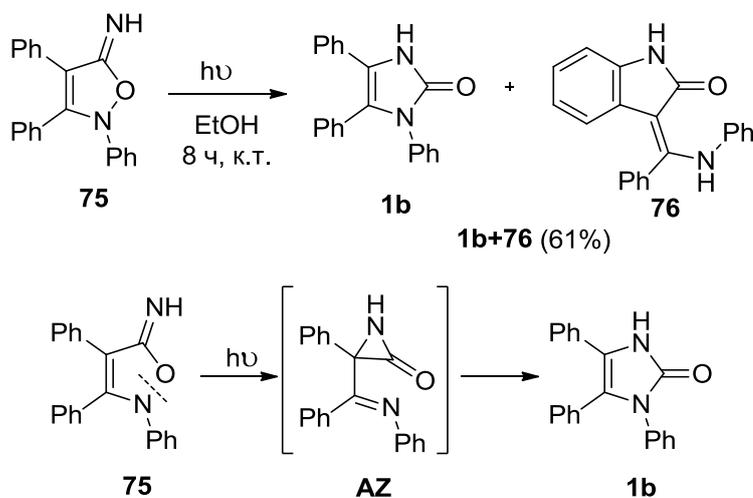


Схема 86

Также были изучены фотохимические реакции хлоридов *N*-(1-метилпиримидин-2-он)пиридиния **77a,b** в деоксигенированных водных растворах при различных значениях pH (схема 87) [100]. В этих условиях путем сужения пиримидинового кольца образовались 1-замещенные 1*H*-имидазол-2(3*H*)-оны **1ir, is** и 3-замещенные 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбальдегиды **1it, iu**, выход которых зависит от pH (табл. 26). Основными продуктами являются альдегиды **1it, iu**, если облучение ведут в водном растворе с pH=6.5. В кислой среде наблюдается преимущественно образование соединений **1ir, is** (табл. 26, строки 1,5), тогда как в щелочной среде повышается выход структур **1it, iu** (табл. 26, строки 2-4,6). Авторами было отмечено, что при проведении реакции в водно-аммиачном растворе образуются продукты деацилирования **1it, iu** из соответствующих ацилированных производных **1iv, iw**.

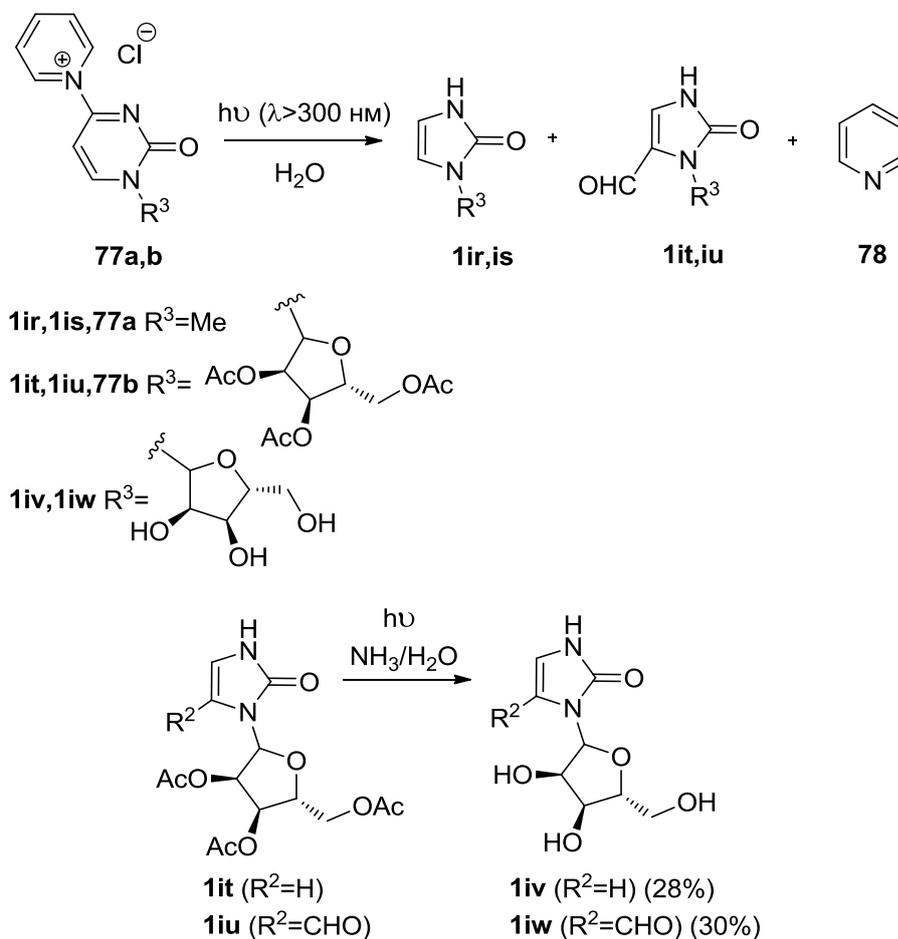


Таблица 26 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1ir-iu**

№	77	Растворитель (pH)	Конверсия, %	Выход 1ir , 1is %	Выход 1it , 1iu %	Выход 79 , %
1	77a	0.002M HClO ₄ (2.6)	69	42 1ir	20 1it	95
2	77a	Вода (6.5)	80	20 1ir	43 1it	100
3	77a	Фосфатный буфер (6.5)	86	25 1ir	31 1it	100
4	77a	0.002M NaHCO ₃ (8.2)	60	Следы 1ir	71 1it	70
5	77b	Вода (6.5)	61	38 1is	34 1iu	100
6	77b	0.002M NaHCO ₃ (8.2)	90	Следы 1is	59 1iu	65

Для синтеза 1-(*трет*-бутил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она **1ix** (91%) использовали 1-*трет*-бутил-4-винилтетразолон **79** (схема 88) [101]. Процесс протекает при УФ-облучении через образование интермедиата **ВА** и сопровождается отщеплением молекулы N₂. Имидазолинон **1ix** с выходом 82% был также получен гидролизом уреидоацетата **6al**, синтезированного из **9a** и ^tBuNCO **10ap**.

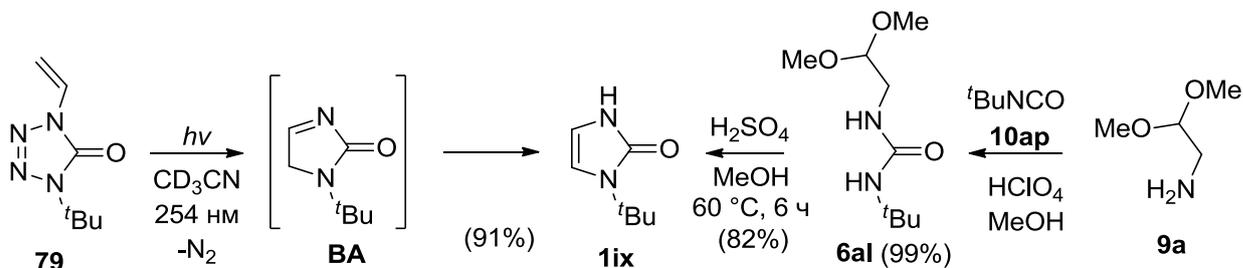


Схема 88

1.6.4 Синтез имидазолинонов из 1,3-дизамещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов

С целью синтеза производных имидазоизоиндол-3-она авторы работы [102] исследовали реакцию С-Н внедрения 2-бромбензилимидазолинонового производного **20o** с использованием Pd(OTf)₂, dppe и Cs₂CO₃ в ДМФА/ЕтОН и случайно обнаружили полное снятие Вос-группы, что приводит к имидазолинону **1iy** (схема 89, табл. 27, строка 1). Попытка С-Н внедрения в присутствии Pd(OAc)₂, dppe и Cs₂CO₃ в ЕтОН также привела к снятию Вос-группы, давая 2-бромбензилимидазолинон **1iy** с высоким выходом (табл. 27, строка 2). В результате продолжения этих исследований были найдены простые и эффективные методы снятия Вос-защиты с использованием K₃PO₄ в метаноле при микроволновом облучении (табл. 27, строка 3) или кипячением соединения **20o** в метаноле в присутствии K₃PO₄, однако время реакции составило в этом случае 30 мин (табл. 27, строка 4). Было показано, что в отсутствии фосфата калия выход составляет лишь 25% (табл. 27, строка 5).

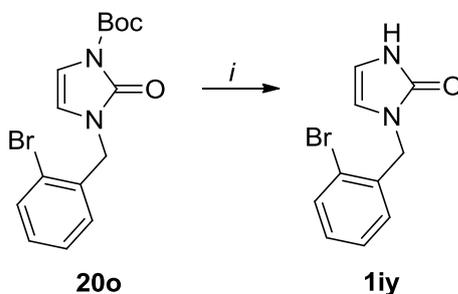


Схема 89

Таблица 27 Условия синтеза и выходы имидазолинонов **1iy**

№	Условия реакции, <i>i</i>	Выход 1iy , %
1	Pd(OTf) ₂ , dppe, Cs ₂ CO ₃ , ДМФА/ЕтОН (1:1), 80 °С, 3 ч	51
2	Pd(OAc) ₂ , dppe, Cs ₂ CO ₃ , ЕтОН, 80 °С, 3 ч	78
3	20 мол % K ₃ PO ₄ , MeOH, микроволновое изл., 3 мин	96
4	20 мол % K ₃ PO ₄ , MeOH, кип., 30 мин	97
5	MeOH, микроволновое изл., 10 мин	25

В качестве другой защитной группы в литературе упоминается (2-(триметилсилил)этокси)метильная защитная группа (SEM), снятие которой достигается обработкой TFA в хлороформе при кипячении соединения **20p** в течение 3.5 ч с образованием

имидазолинона **1iz** (схема 90) [103]. Авторы работы не сообщают о синтезе исходного соединения **20p**.

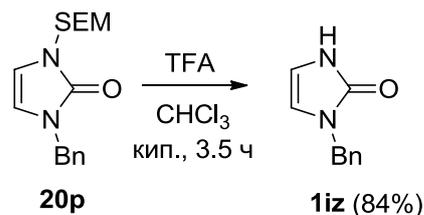


Схема 90

В патенте [13] синтез имидазолинона **1ja** осуществляют щелочным (*i*) или кислотным гидролизом (*ii*) *N,N'*-дизамещенного имидазол-2-она **20q**, выход которого составил 70% и 58% соответственно (схема 91).

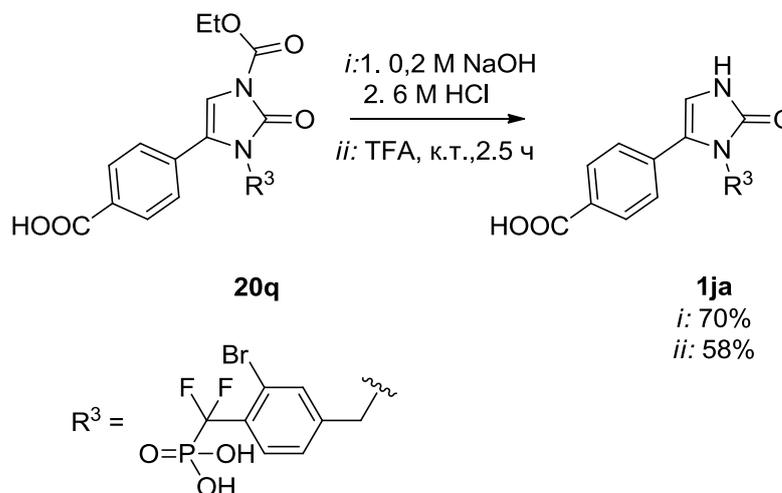


Схема 91

Таким образом, анализ литературных источников по методам синтеза 1-замещенных имидазолинонов **1** показал, что эти соединения постоянно привлекают внимание химиков и их методы непрерывно совершенствуются, так как соединения проявляют широкий спектр биологической активности. Большое количество работ, в том числе и опубликованных в последнее десятилетие, говорит о перспективности этого класса гетероциклических соединений. На наш взгляд среди представленных методов наиболее приемлемыми являются методы синтеза имидазолинонов **1** на основе ацилоинов и мочевины или химической изомеризацией *N*-оксидов под действием As_2O_3 , поэтому именно их мы будем использовать для получения на имидазолинонов, которые будут исходными соединениями при получении новых предшественников гликольбурилов - 1-замещенных 5-гидрокси-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ*

В соответствии с целью диссертации для решения поставленных задач было проведено исследование регио- и диастереоселективных конденсаций 1-замещенных 5-гидрокси-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов (в том числе энантиомерно чистых) (имидазолонов), производных имидазо[5,1-*b*]оксазол-5(7*aH*)-она (имидазооксазолона), имидазо[5,1-*b*]оксазин-5(7*aH*)-она (имидазооксазинона) и имидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(8*H*)-она (имидазооксазепинона) и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона (1-метилимидазолидин-2-тиона) с широким кругом мочеви́н (в том числе энантиомерно чистых) и тиомочеви́н, и на их основе разработан общий новый метод синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных гликольурилов и тиогликольурилов (в том числе энантиомерно чистых). Для получения новых гетероаналогов гликольурилов – производных имидазотиазолов и имидазооксазолов - изучено взаимодействие 1-замещенных 5-гидрокси-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с KSCN в присутствии AcOH. Комплексное применение этих подходов позволило получить широкий круг ранее неизвестных потенциально фармакологически активных гликольурилов и тиогликольурилов и их гетероаналогов и впервые выявить особенности их самоорганизации в кристалле.

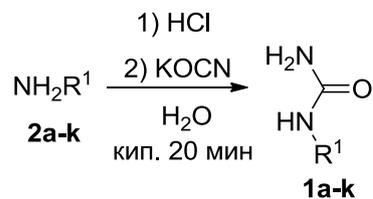
На первом этапе работы необходимо было синтезировать широкий круг исходных соединений.

2.1 Синтез исходных мочеви́н, 1-замещенных имидазолонов, производных имидазооксазолона, имидазооксазинона, имидазооксазепинона и 1-метилимидазолидин-2-тиона*

2.1.1 Синтез исходных 1-замещенных мочеви́н

Исходные 1-замещенные мочеви́ны **1a-k** получали методом *N*-карбамоилирования соответствующих аминов **2a-k** взаимодействием с KOCN с выходами, близкими к количественным (схема 1) [104].

* В этой главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц, рисунков



R¹ = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Ph (**e**), Bn (**f**), (CH₂)₂OH (**g**),
(CH₂)₃OH (**h**), (CH₂)₄OH (**i**), (*R*)-CH(Me)Ph (**j**), (*S*)-CH(Me)Ph (**k**)

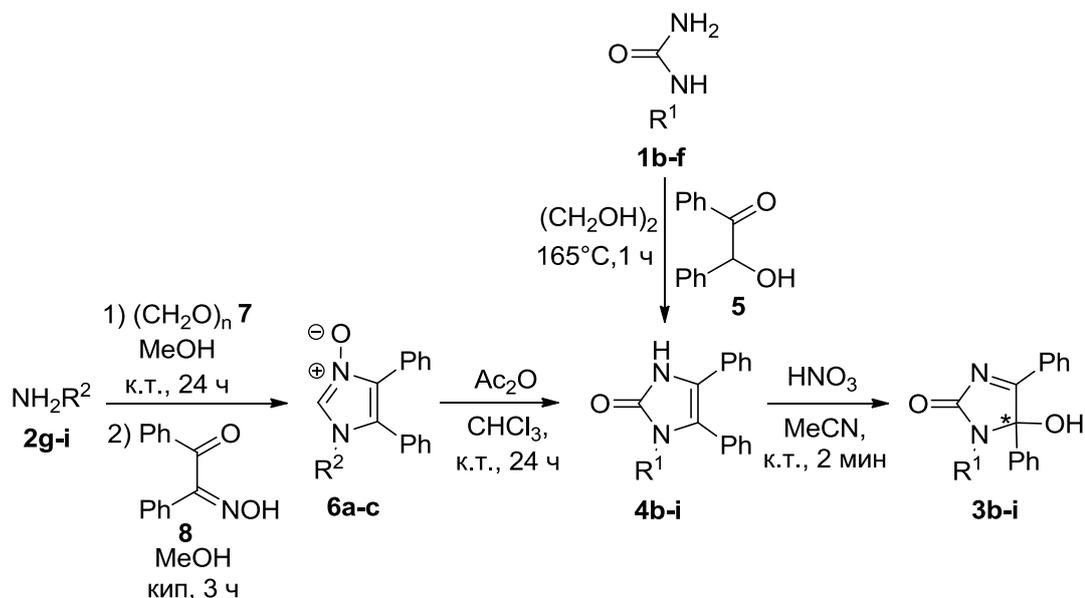
Схема 1

2.1.2 Синтез 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов

Как показал анализ литературы, интересующие нас имидазолы **3b-k** (кроме 1-метилзамещенного имидазолна **3a** [105]) не описаны в литературе. Имидазолы **3b-f** получили окислением HNO₃ (конц) 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов (имидазолинонов) **4b-f** в MeCN аналогично разработанной ранее в лаборатории методике синтеза 1-метилзамещенного имидазолна **3a** [105] (схема 2, таблица 1, строки 1-5). Имидазолиноны **4b-f** синтезировали из мочевины **1b-f** и 2-гидрокси-1,2-дифенилэтанона (бензоина) **5** аналогично наиболее простому методу синтеза 4,5-дифенил-1-метилимидазолидин-2-она (раздел 1.1) [14].

Синтез имидазолонов **3g-i** осуществили из (2-оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)алкил ацетатов **4g-i**, полученных из соответствующих 1-(2-гидроксиалкил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксидов **6a-c** под действием уксусного ангидрида (схема 2, таблица 1, строки 6-8). *N*-Оксиды **6a-c*** синтезировали аналогично литературным методикам из соответствующих аминов **2g-i**, формальдегида **7** и 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтанона (гидроксииминоэтанона) **8** [61,66].

* Антонова М. М., Баранов В. В., Нелюбина Ю. В., Кравченко А. Н. Региоселективный синтез 1,5-диарил-2-(гидроксиалкил)-8-метилгликольурилов // ХГС. - 2014. - №4. - С. 551-561. [Antonova M. M., Baranov V. V., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Regioselective synthesis of 1,5-diaryl-2-(hydroxyalkyl)-8-methylglycolurils // Chem. Heterocycl. Compd. - 2014. - V. 50.- № 4. - P. 503-513.]



1,3,4 R¹= Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Ph (**e**), Bn (**f**), (CH₂)₂OAc (**g**), (CH₂)₃OAc (**h**), (CH₂)₄OAc (**i**)
2,6 R²= (CH₂)₂OH (**a**), (CH₂)₃OH (**b**), (CH₂)₄OH (**c**)

Схема 2

Таблица 1 Выходы имидазолонов **3b-h**

№	Имидазолон 3	R ¹	Выход 3 , %
1	3b	Et	81
2	3c	Pr	83
3	3d	Bu	80
4	3e	Ph	84
5	3f	Bn	90
6	3g	(CH ₂) ₂ OAc	87
7	3h	(CH ₂) ₃ OAc	72
8	3i	(CH ₂) ₄ OAc	90

Строение синтезированных имидазолонов **3b-i** было доказано методами ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а для соединений **3a,b** – с помощью РСА (рис. 1). Нами установлено, что температура плавления и ЯМР спектры соединений **3a,e,f** существенно отличаются от заявленных в литературе [106]. В связи с тем, что строение полученного нами имидазолона **3a** было подтверждено данными РСА (раздел 2.6), можно утверждать, что в работе [106] получены другие соединения, отличные от имидазолонов **3a,e,f**.

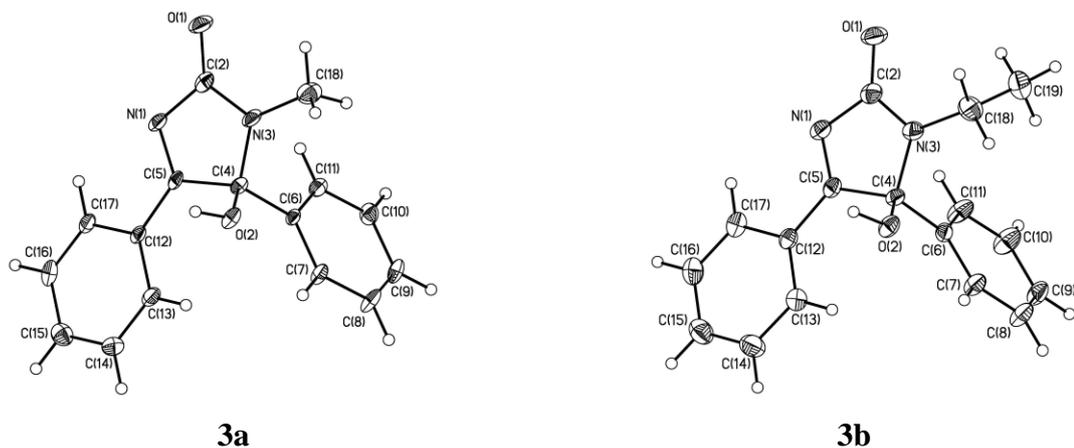


Рис. 1 Общий вид молекул **3a** и **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью, кроме атомов водорода

Синтез энантимерно чистых (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3j** и (*S*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3k** осуществили в два этапа: на первом были получены соответствующие имидазолиноны **4j,k** из *N*-оксидов **6d,e**, синтезированных согласно описанному в литературе методу из аминов **1j,k**, параформа **7** и гидроксиминоэтанола **8** (схема 3) [61]. На втором этапе взаимодействием имидазолинонов **4j,k** с HNO_3 (конц) были синтезированы смеси диастереомеров имидазолонов **3j'** и **3j** (соотношение 1.7:1) и **3k'** и **3k** (соотношение 2.8:1). Соотношение диастереомеров **3j** и **3j'**, и **3k** и **3k'** определяли по соотношению сигналов Me(CH)-групп (1.33 м.д. (3H, д, $J=6.9$, Me) для **3j** и **3k**; 1.71 (3H, д, $J=6.9$, Me) для **3j'** и **3k'**). Однако при кипячении смеси диастереомеров **3j** и **3j'** или **3k** и **3k'** единственными продуктами становятся имидазолы **3j** и **3k** соответственно (схема 3).

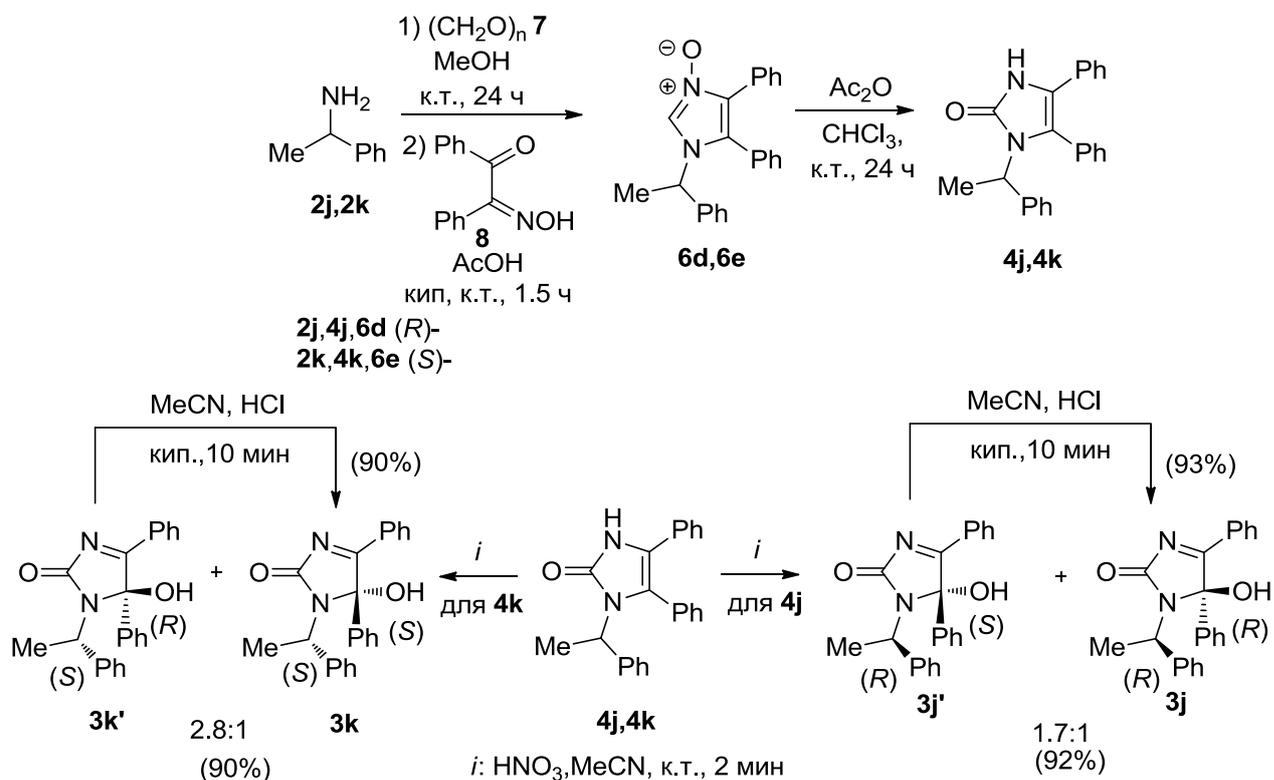


Схема 3

Относительную конфигурацию полученных имидазолонов **3j, 3j'** и **3k, 3k'** определяли при сопоставлении данных ¹H ЯМР спектроскопии и РСА для (*R*)-5-метокси-4,5-дифенил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(*5H*)-она **9a** (сигналы Me(CH) 1.72 м.д (3H, д, *J*=7.1) соотносятся с сигналами Me(CH) диастереомера **3k'** 1.71 м.д (3H, д, *J*=7.0)) (рис. 2,3). Соединение **9a** получено окислением имидазолинона **4k** в MeOH под действием HNO₃ (конц) (схема 4).

Энантиомерная чистота для соединений **3j, k** и **9a** подтверждена углами вращения и измерением энантиомерного избытка методом химической ионизации на хромато-масс спектрометре 1100 LCMSD (Aligent Tehnologies) с детектором масс ELSD (PL-ELS-1000). $[\alpha]_D^{20} = +278.8$ (**3j**, *c*=0.2, DMSO), $[\alpha]_D^{20} = -278.0$ (**3k**, *c*=0.2, DMSO), $[\alpha]_D^{26} = -25.0$ (**9a**, *c*=0.1, MeOH), *ee* (**3j, k** и **9a**) > 99%.

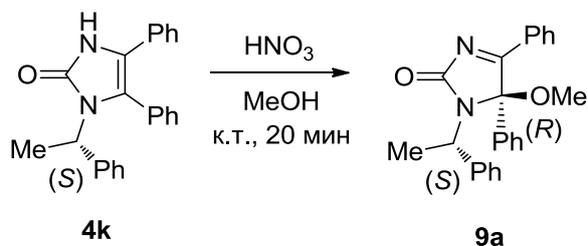


Схема 4

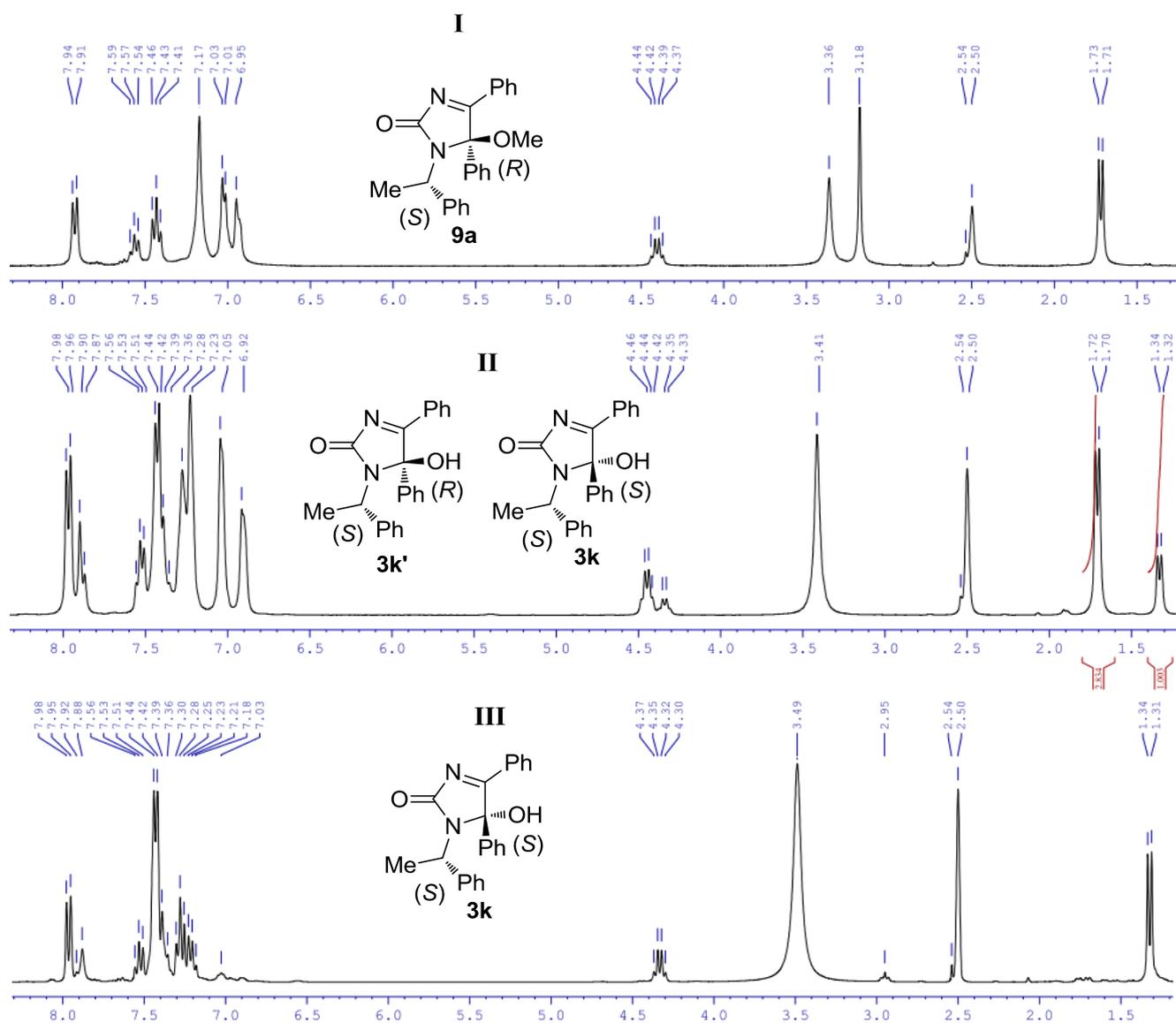


Рис. 2 ^1H ЯМР спектры соединений **9a** (I), **3k**+ **3k'** (II), **3k'** (III),

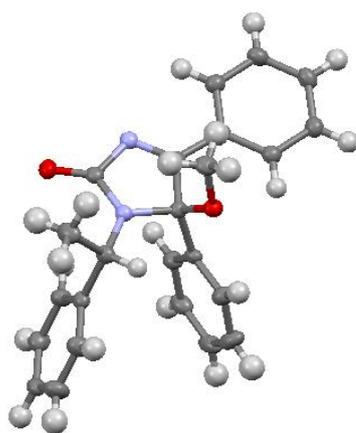


Рис. 3 Общий вид молекулы **9**, группа симметрии $P2_1$

Для синтеза имидазолон, имеющего при атоме азота N(1) цикла заместитель, содержащий вторичную гидроксигруппу, нами было изучено взаимодействие *N*-оксида **6f** с уксусным ангидридом.

2.1.3 Новая трансформация 1-замещённых 1*H*-имидазол-3-оксидов*

Известно, что *N*-оксиды, содержащие вторичную гидроксигруппу в заместителе при атоме азота *N*(1) цикла, в этих реакциях практически не использовались. Имеется два примера превращения рацемических *N*-оксидов в соответствующие имидазолиноны термической изомеризацией [67]. Поэтому мы исследовали возможность синтеза **6f** и его трансформацию под действием Ac₂O.

Неожиданно оказалось, что полученный *N*-оксид **6f** не превращается в соответствующий имидазолинон **4l**, а образует продукт внутримолекулярной циклизации – 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол **10**, кристаллизующийся в виде сокристаллов с 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтаном **8** (схема 5). По-видимому, соединение **8** образуется в результате деструкции *N*-оксида **6f** в условиях реакции. Стоит отметить, что в литературе описаны аналоги соединения **10**, но они были синтезированы другим методом [107].

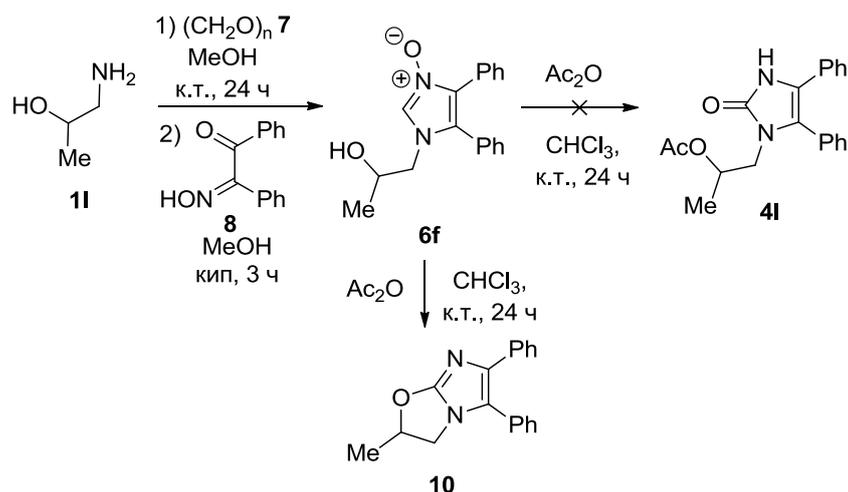


Схема 5

Предполагаемый механизм такого необычного превращения показан на схеме 6. На первом этапе атом кислорода *N*-оксида атакует карбонильный углерод уксусного ангидрида, образуя интермедиат **A**. Далее ацетат-анион отрывает протон гидроксильной группы, приводя к цвиттер-иону **B**, который подвергается циклизации с образованием формы **C**, после чего происходит элиминирование молекулы уксусной кислоты и образование продукта **10**. По-видимому, такая разница в превращениях *N*-оксидов **6a–c** и **6l** обусловлена тем, что соединения

* Антонова М. М., Баранов В. В., Нелюбина Ю. В., Кравченко А. Н. Новая трансформация 1-замещённых 1*H*-имидазол-3-оксидов // ХГС. – 2014. – №. 8. – С. 1300-1304. [Antonova M. M., Baranov V. V., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Novel transformation of 1-substituted 1*H*-imidazole 3-oxides // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – №. 8. – С. 1203-1206.]

6a–c содержат первичную гидроксильную группу, а соединение **6l** – вторичную. В пользу этого говорит известная циклизация 1-(рибофуранозил)имидазол-2(1*H*)-она с участием именно вторичной, а не первичной спиртовой группы [108].

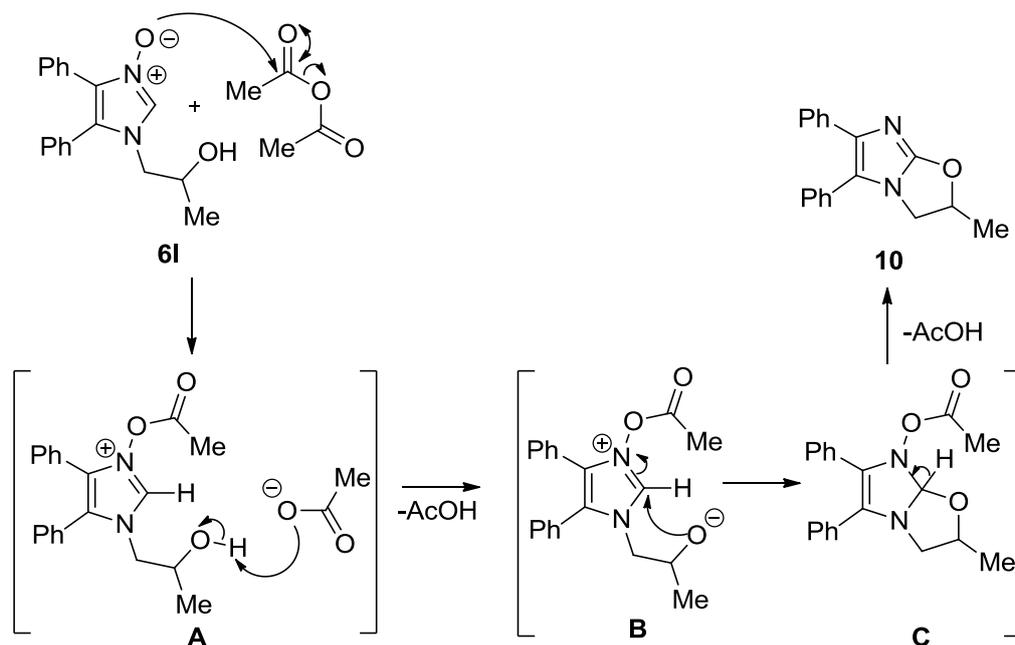


Схема 6

Строение соединения **10** доказано совокупностью методов спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, а также при помощи РСА сокристалла соединений **10** и **8** в соотношении 1:1 (рис 4), образованном за счёт водородной связи $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ (расстояние $\text{O}\cdots\text{N}$ 2.717(2) Å, угол $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ 164(1)°).

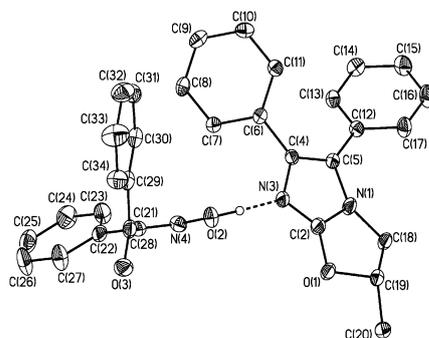
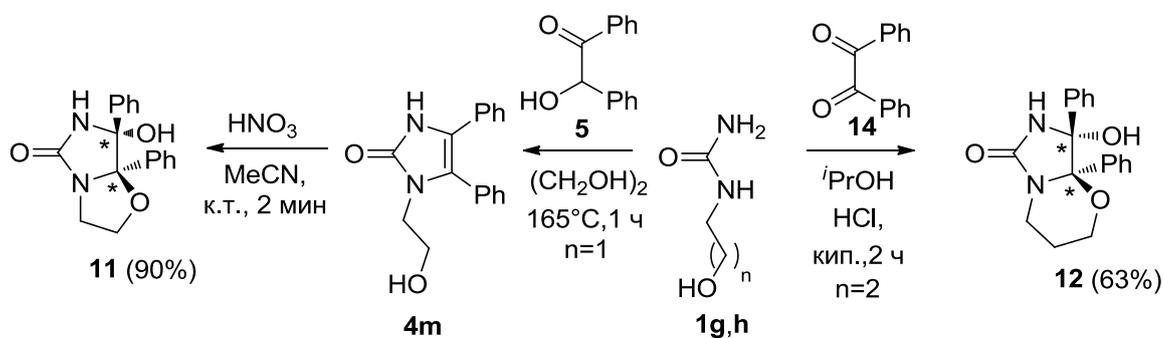


Рис. 4 Общий вид сокристалла соединений **10** и **8** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью; атомы водорода, за исключением группы OH , не показаны

Таким образом, выявлено, что при обработке 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида уксусным ангидридом происходит его необычная внутримолекулярная циклизация в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол, строение которого доказано методом РСА.

2.1.4 Синтез производных имидазооксазолана, имидазооксазинона и имидазооксазепинона*

Синтез производных имидазооксазолана **11**, имидазооксазинона **12** (схема 7) и имидазооксазепинона **13** (схема 8) осуществили с помощью разных подходов. Для (7*R**,7*aR**)-7-гидрокси-7,7*a*-дифенилтетрагидроимидазо[5,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-она **11** и (8*R**,8*aR**)-8-гидрокси-8,8*a*-дифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[5,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-она **12** использовали методики их получения, разработанные ранее в лаборатории (схема 7) [105]. Имидазооксазолон **11** с выходом 90% синтезировали из не описанного ранее имидазолинона **4m**, полученного из уреидоспирта **1g** и бензоина **5**. Соединение **12** с выходом 63% получили реакцией мочевины **1h** с бензилом **14** в *i*PrOH.

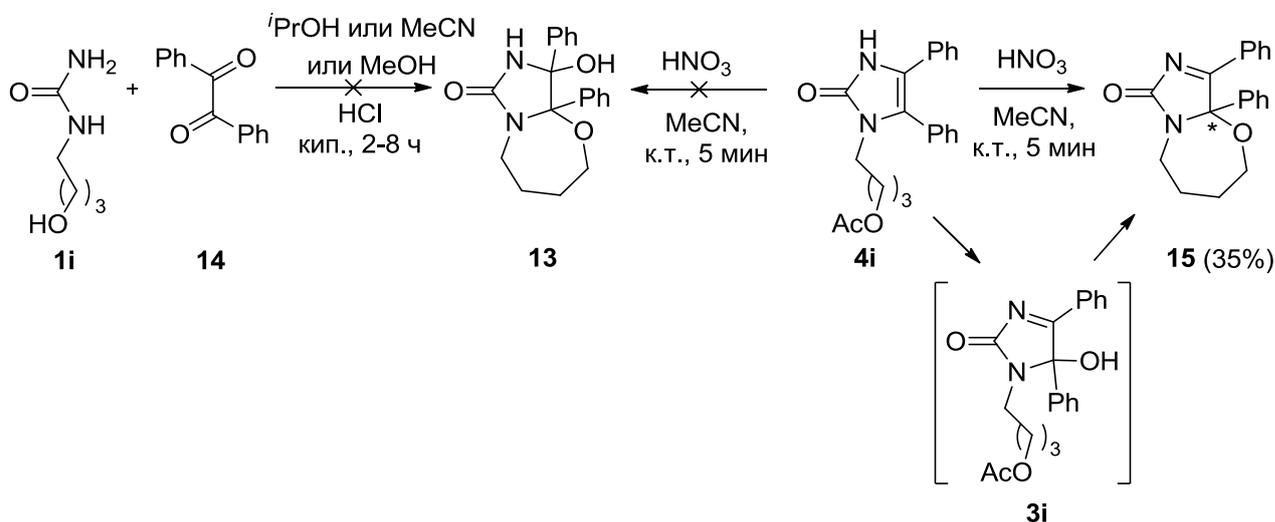


При разработке метода синтеза имидазооксазепинона **13** нами получен интересный результат. Применение подхода, аналогичного синтезу имидазооксазолана **11**, на наш взгляд является нецелесообразным из-за дороговизны 1-бутанолмочевины **1i**, которую нужно использовать в 4-кратном избытке в реакции с бензоином **5**. Попытка применения второго подхода не привела к положительному результату: мочевина **1i** не вступает во взаимодействие с бензилом **14** (схема 8). Поэтому для получения 9-гидрокси-9,9*a*-дифенилгексагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(8*H*)-она **13** мы использовали подход,

* Антонова М. М., Баранов В. В., Нелюбина Ю. В., Кравченко А. Н. Региоселективный синтез 1,5-диарил-2-(гидроксилакил)-8-метилгликольурилов // ХГС. - 2014. - №4. - С. 551-561. [Antonova M. M., Baranov V. V., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Regioselective synthesis of 1,5-diaryl-2-(hydroxyalkyl)-8-methylglycolurils // Chem. Heterocycl. Compd. - 2014. - V. 50.- № 4. - P. 503-513.]

Baranov V. V., Antonova M. M., Nelyubina Y. V., Kolotyrykina N. Y. G., Zanin I. E., Kravchenko A. N., Makhova N. N. Regioselective synthesis of 2,8-disubstituted 1,5-diphenylglycolurils // Mend. Commun. - 2014. - V. 24. - №. 3. - P. 173-175.

основанный на взаимодействии 4-(2-оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)бутилацетата **4i** с концентрированной HNO₃ в MeCN, увеличив продолжительность взаимодействия до 5 минут, так как ранее было показано, что за меньшее время реакции образуется имидазолон **3i** (см. разде. 2.1.1, схема 2) (схема 8). Но вместо ожидаемого гексагидроимидазооксазепинона **13** мы получили 9,9*a*-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9*aH*)-он **15**.



Для синтеза неизвестных ранее *p*-метоксифенилзамещенных бициклических аналогов - соединений **16,17** - было использовано 3 метода (схема 9). Установлено, что подход, основанный на перегруппировке соответствующих *N*-оксидов **6 g,h** под действием Ac₂O не приводит к желаемым имидазолинам **4n,o**. Использование анизила **18** в реакциях с мочевидами **1g,h** также не привело к получению бициклических соединений **16,17**. Поэтому был использован подход, основанный на конденсации мочевины **1g,h** и 2-гидрокси-1,2-бис(4-метоксифенил)этанона (анизоина) **19** по аналогии с получением соединения **11**. Как и следовало ожидать, на первой стадии образуются 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(*p*-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны **4n,o**. Однако на второй стадии при действии концентрированной HNO₃ на имидазолинон **4n** вместо соединения **16** неожиданно образовался трициклический продукт - (3*aR**,10*aS**)-3,3*a*,10,10*a*-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазецин-1,8(3*aH*,10*aH*)-дион **20**. В реакции имидазолинона **4o** с концентрированной HNO₃ вместо соединения **17** образуется бис(4-метоксифенил)имидазооксазинон **21**.

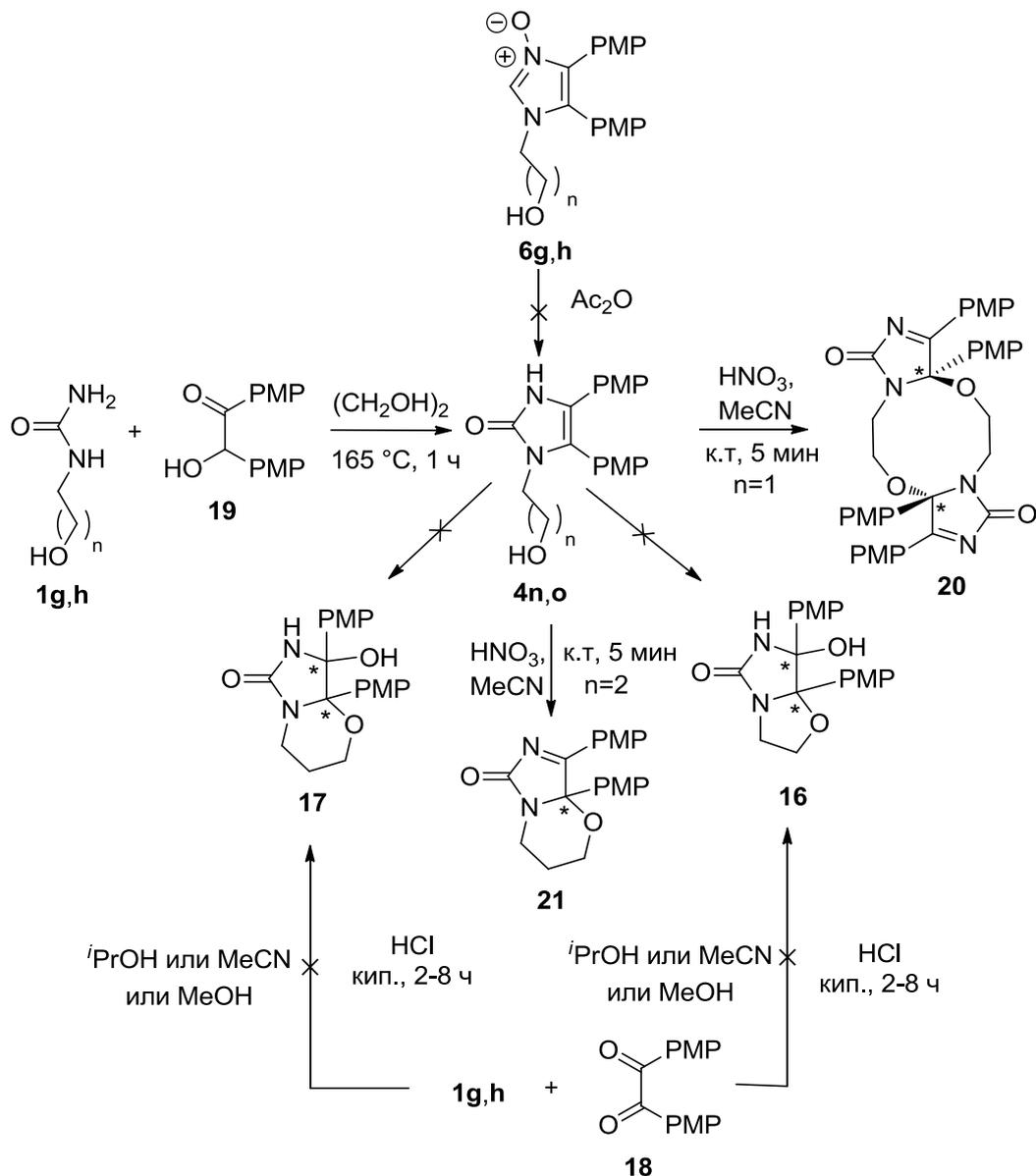


Схема 9

Строение синтезированных соединений **4m-o,11,12,15,20** и **21** подтверждено методами ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии. Структура соединений **4i**, **15** и **20** подтверждена также методом РСА (Рис. 5). По данным РСА геометрические параметры гетероциклов в трех кристаллах попадают в диапазон значений, характерных для данных классов соединений, с ожидаемым удлинением связей $\text{N}(3)\text{-C}(4)$ и $\text{C}(4)\text{-C}(5)$ и сокращением связи $\text{C}(5)\text{-N}(1)$ при переходе от **4i** к **15** и **20**. Имидазольный цикл в **4i** и **20** плоский с выходом атомов из среднеквадратичной плоскости, не превышающим $0.01(1) \text{ \AA}$, а в случае **14** имеет конформацию уплощенного конверта с выходом атома $\text{C}(4)$ на $0.09(1) \text{ \AA}$. В **14** и **20** оксазиновый 7-членный и центральный 10-членный гетероциклы имеют конформации «кресло» и «ванна-ванна» соответственно. При этом сумма валентных углов при атомах азота близка 360° и плавно уменьшается от $359.9(1)^\circ$ в **4i** до $358.9(2)^\circ$ и $357.8(2)^\circ$ для атома $\text{N}(3)$ в **15** и **20**. Взаимное

расположение ароматических заместителей при атомах C(4) и C(5) в **4i** и **15** ожидается различается; значения торсионного угла C(6)C(4)C(5)C(12) равны 4.4(1) и 70.4(2)°. Для сравнения, аналогичный угол в случае PMP фрагментов в **20** составляет 65.6(2)°.

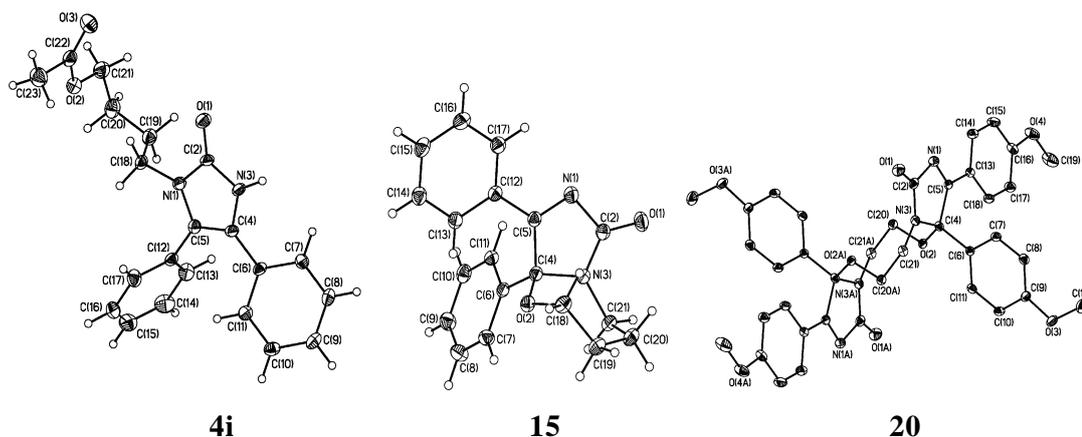


Рис. 5 Общий вид соединений **4i**, **15** и **20** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$). Сольватные молекулы хлороформа в кристалле **20** не показаны. Основные длины связей в имидазольном цикле (Å): N(1)-C(2) 1.3725(19), 1.441(2) и 1.434(3); C(2)-N(3) 1.3608(19), 1.361(2) и 1.366(3); N(3)-C(4) 1.3998(18), 1.452(2) и 1.463(2); C(4)-C(5) 1.362(2), 1.544(2) и 1.547(3); C(5)-N(1) 1.4014(18), 1.287(2) и 1.295(3) в **4i**, **15** и **20** соответственно

Стоит отметить, что только в случае **4i** молекулы полученного соединения образуют четко выделяемый супрамолекулярный ассоциат – водородно-связный центросимметричный димер (N(3)...O(1) 2.7716(19) Å, NHO 171(1)°). С другой стороны, достаточно короткий контакт O...Cl (3.250(2) Å) в кристалле **20** объединяет молекулы продукта с сольватными молекулами хлороформа, присутствующими в кристалле в соотношении 1:4.

2.1.5 Синтез 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона **22**

Получение 1-метилимидазолидин-2-тиона **22** осуществили по модифицированной литературной методике конденсацией бензила **14** с 1-метилтиомочевинной **23** (схема 10) [109].

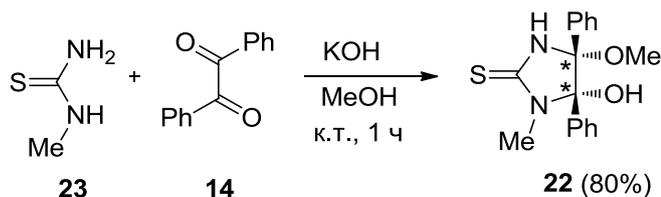


Схема 10

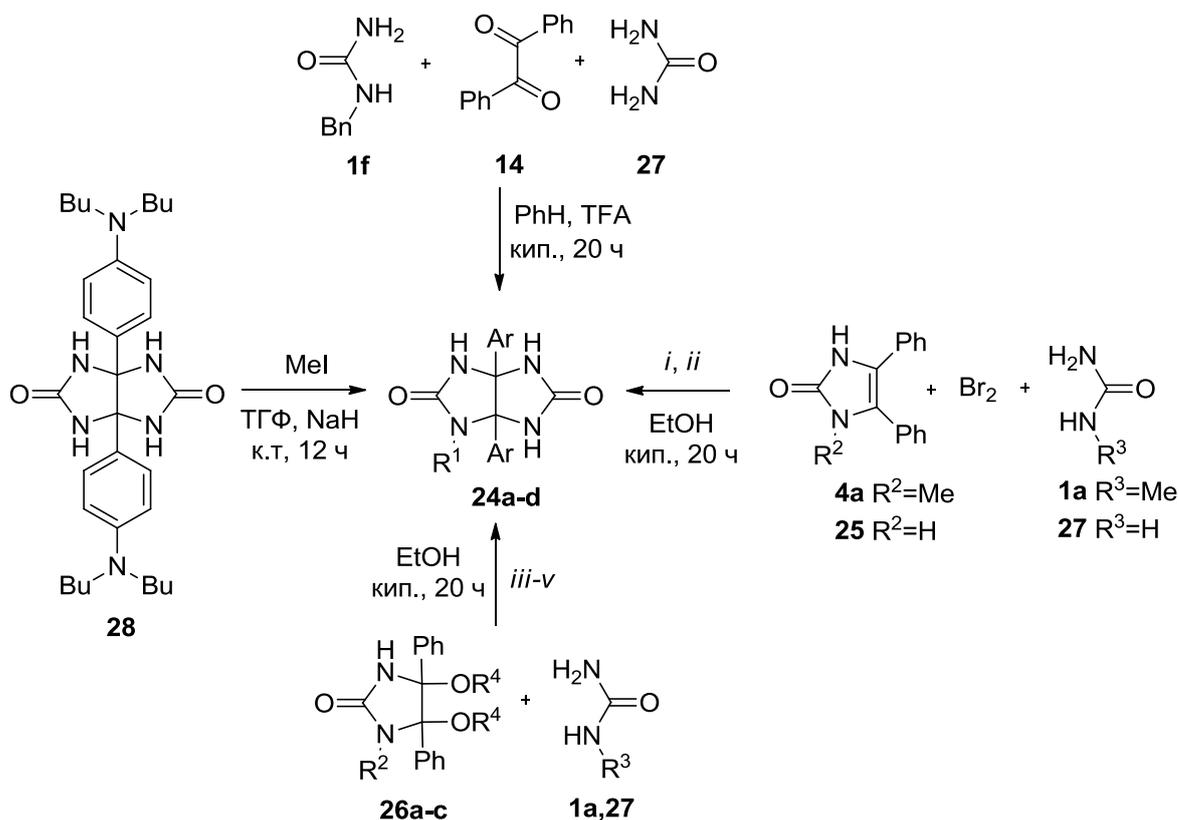
Таким образом, в результате проведенных исследований разработан метод синтеза недоступных ранее имидазолонов **3b-k** с различными заместителями у атомов азота. Впервые синтезированы новые производные имидазооксазинов (оксазепинонов) - бис(4-метоксифенил)имидазооксазин **21** и 9,9*a*-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9*aH*)-он **15**. Обнаружено новое направление взаимодействия 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(*p*-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **4n** и HNO₃ (конц) с образованием трициклического продукта - (3*aR**,10*aS**)-3,3*a*,10,10*a*-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазепин-1,8(3*aH*,10*aH*)-диона **20**. Выявлена новая трансформация 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида **6f** в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол **10** под действием уксусного ангидрида. Физико-химические свойства и спектральные характеристики полученных соединений приведены в экспериментальной части.

Полученные исходные соединения использованы нами для разработки новых методов синтеза моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов, тиогликольурилов и их гетероаналогов. О перспективности таких исследований говорят результаты, недавно выявленные в нашей лаборатории. На отдельных примерах конденсаций имидазолна **3a**, имидазооксазолна **11** и 1-метилимидазолидин-2-тиона **21** с некоторыми мочевиными получены первые представители 1,6-дизамещенных 1,5-дифенилгликольурилов и тиогликольурилов [105].

Развивая методы синтеза гликольурилов и их аналогов, нами впервые изучены реакции моно-, би- и полициклических предшественников **3,11,12,15,20,21** с широким кругом мочевины и тиомочевиной.

2.2 Новый метод синтеза 1-замещенных 3*a*,6*a*-диарилзамещенных гликольурилов

1-Замещенные 3*a*,6*a*-диарилгликольурилы **24** представлены в литературе 4 примерами (схема 11). Гликольурилы **24a,b** получены на основе 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **4a,25** [110,111] (схема 11, реакции *i,ii*) или 4,5-дифенилимидазолидин-2-онов **26a-c** [110,111] (схема 11, реакции *iii-v*). Еще один метод основан на трехкомпонентной конденсации мочевины **27**, 1-бензилмочевины **1f** и бензила **14**, в результате которой получен 1-бензил-4,5-дифенилгликольурил **24c** [112]. Четвертый метод - метилирование гликольурила **28** метилиодидом, в результате чего был получен продукт **24d** [113].



i: **4a+27**; *ii*: **1a+25**; *iii*: **26a+1a**; *iv*: **26b+27**; *v*: **26c+27**

24 Ar=Ph, $R^1=Me$ (**a**); Et (**b**); Bn (**c**); *p*-Bu₂NC₆H₄, $R^1=Me$ (**d**)

26 $R^2=H$, $R^4=Et$ (**a**); $R^2=Me$, $R^4=H$ (**b**); $R^2=Et$, $R^4=H$ (**c**)

Схема 11

Для разработки направленного синтеза 1-алкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов **24** мы использовали имидазолонны **3a-k**, производные имидазооксазолонна **11**, имидазооксазинонна **12**, имидазооксазепинонна **15,21** и трицикл **20** в реакциях с мочевиной **27** (схема 12, таблица 2). Все взаимодействия проводили в условиях, использованных ранее в лаборатории для синтеза некоторых 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов [105].

Получение 1-алкилзамещенных гликольурилов **24a,b,e,f** (выходы 59-73%, таблица 2, строки 1-4) и 1-моно(ацетоксиалкил)замещенных гликольурилов **24g-i** (33-75%, таблица 2, строки 6-8) осуществили при использовании в реакции с мочевиной имидазолонов **3a-d,g-i** (схема 12). Имидазолон **3e** не вступил во взаимодействие с мочевиной.

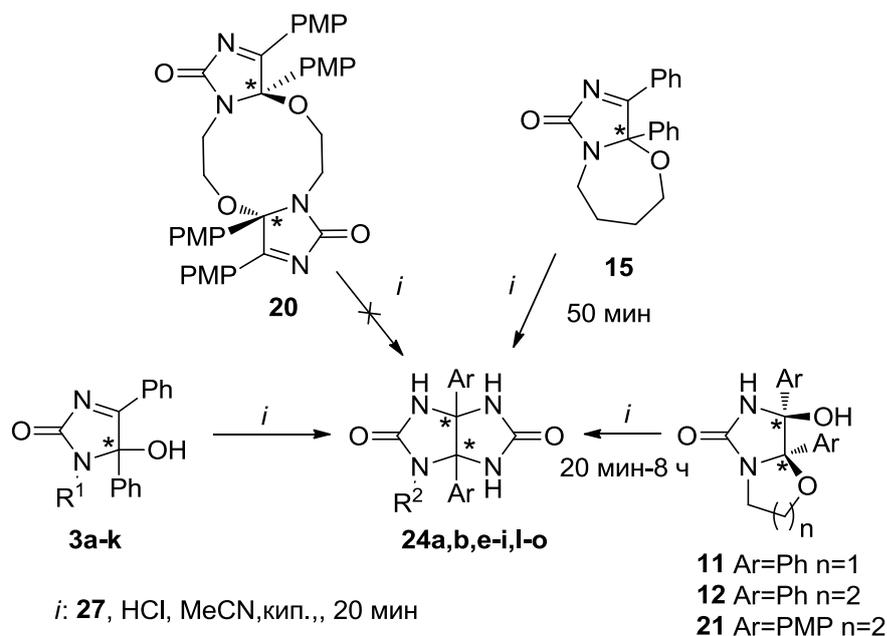


Схема 12

Таблица 2 Выход 1-замещенных 3a,6a-диарилзамещенных гликольурилов 24a,b,e-o

№	Исходное соединение	Продукт 24			Время реакции	Выход 24, %
		24	R ²	Ar		
1	3a	24a	Me	Ph	20 мин	72
2	3b	24b	Et	Ph	20 мин	73
3	3c	24e	Pr	Ph	20 мин	70
4	3d	24f	Bu	Ph	20 мин	59
5	3e	-	Ph	Ph	-	-
6	3g	24g	(CH ₂) ₂ OAc	Ph	20 мин	33
7	3h	24h	(CH ₂) ₃ OAc	Ph	20 мин	75
8	3i	24i	(CH ₂) ₄ OAc	Ph	20 мин	74
9	3j	24j,24j'	(R)-CH(Me)Ph	Ph	20 мин	40
10	3k	24k,24k'	(S)-CH(Me)Ph	Ph	20 мин	41
11	11	24l	(CH ₂) ₂ OH	Ph	20 мин	85
12	12	24m	(CH ₂) ₃ OH	Ph	50 мин	66
13	15	24n	(CH ₂) ₄ OH	Ph	8 ч	91
14	20	-	(CH ₂) ₂ OH	PMP	-	-
15	21	24o	(CH ₂) ₃ OH	PMP	20 мин	82

Строение гликольурила 24b доказано методом РСА (рис. 6).

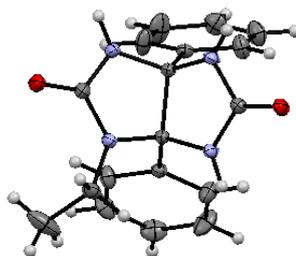


Рис. 6 Общий вид молекулы **24b**

Для изучения диастереоселективного синтеза монозамещенных гликольурилов **24** мы ввели во взаимодействие с мочевиной (*R*)- и (*S*)-1-(фенилэтил)имидазолы **3j,k** (схема 13). Полученные гликольурилы **24j,24j'** и **24k,24k'** кристаллизовались из реакционных масс в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1. Раскристаллизовать их из разных растворителей не удалось, что, по-видимому, связано с близостью их свойств. Умеренные выходы (40-41%, таблица 2, строки 9,10) гликольурилов **24j,24j',24k,24k'** объясняются частичным гидролизом исходных имидазолонов **3j,k** в условиях реакции.

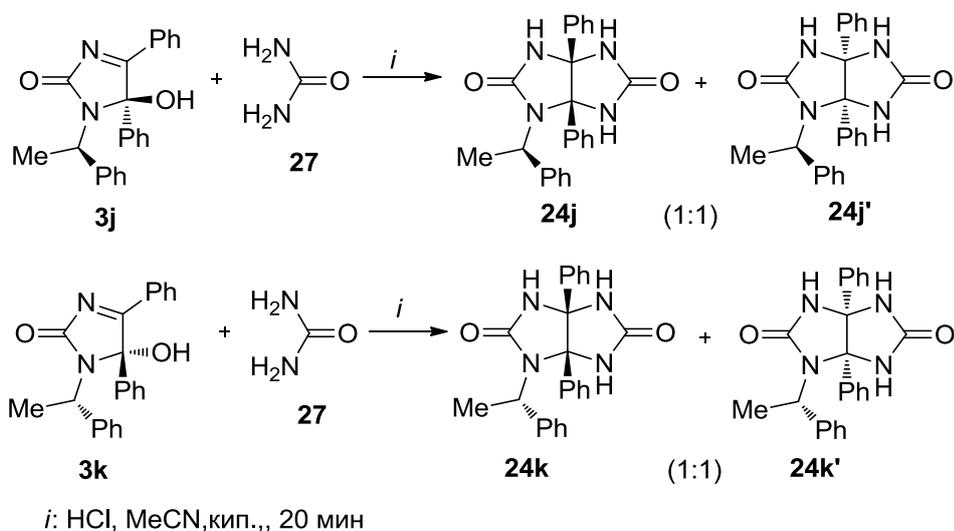


Схема 13

Для синтеза гликольурилов **24l-o** с гидроксильной группой при атоме азота (таблица 2, строки 11-13,15) использовали производные имидазооксазолинона **11**, имидазооксазинона **12**, **21**, имидазооксазепинона **15** и мочевины **27** (схема 12). Установлено, что образование гликольурилов **24** из имидазооксазолинона **11** протекает за 20 мин, из имидазооксазинов **12** и **21** за 8 часов и 25 мин соответственно, из имидазооксазепинона **15** за 50 мин, а при использовании трицикла **20** гликольурилы не образуются. Механизм этой реакции представлен на схеме 14.

Из бициклов **11,12,15,21** в условиях реакции образуются катионы типа **D**, которые на следующем этапе подвергаются атаке электронной парой азота мочевины с образованием интермедиатов **E**. Далее в кислой среде образуются катионы **F**, которые трансформируются в гликольбурилы **24I-o**.

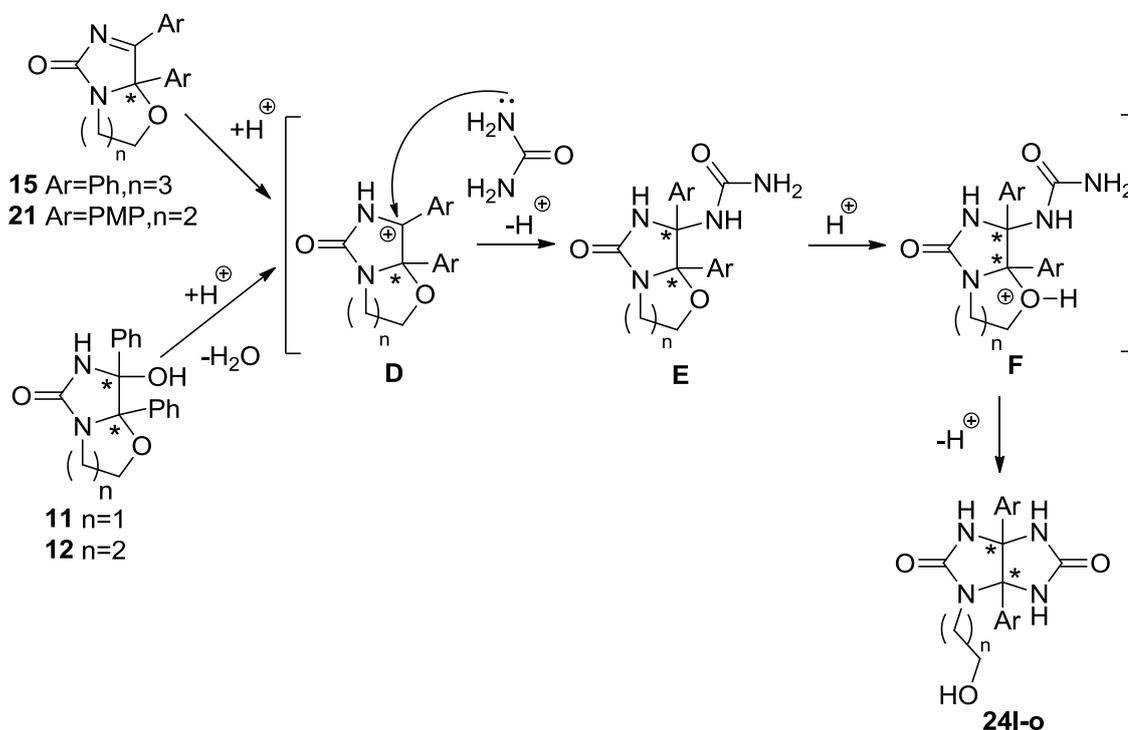


Схема 14

Для объяснения и подтверждения полученных результатов нами проведены квантово-химические расчёты энергии раскрытия оксазольного, оксазинового, оксазепинового и диоксадиазецинового циклов в интермедиатах **F** и **G** методом Хартри–Фока в базисе STO-3G, что позволило выявить взаимосвязь продолжительности реакций и энергий активации стадий, лимитирующих скорость процесса (табл. 3). В качестве энергии активации этого процесса принята разность энергий циклической и открытой протонированных форм **F** и **G**. Из таблицы видно, что энергия раскрытия цикла коррелирует с экспериментальными данными – продолжительностью реакций, а в случае соединения **20** расчёты дают основание предположить, что раскрытия диоксадиазеканового цикла не будет.

Таблица 3 Корреляция между временем реакции и энергией активации (ΔE) соединений 11,12,15,20,21

№	Соединение	Схема реакции активации	$\Delta E = E_E - E_F$, ккал/моль	Время реакции
1	11	<p style="text-align: center;">n=1, R=Ph</p>	7.94	20 мин
2	12	n=2, R=Ph	14.82	8 ч
3	15	n=3, R=Ph	10.34	50 мин
4	21	n=2, R=PMP	8.74	25 мин
5	20	<p style="text-align: center;">F</p> <p style="text-align: center;">G</p>	45.25	-

Физико-химические свойства и спектральные данные полученных соединений приведены в экспериментальной части.

2.3 Изучение возможности синтеза 1-замещенных 3а,6а-диарилзамещенных тиогликольбурилов

Совершенно другой результат обнаружен нами в реакциях исходных соединений **3а-k,11,12,15,20,21** с тиомочевинной **29** (схема 15). Вместо ожидаемых тиогликольбурилов **30** мы получили с количественными выходами имидазолиноны **4а-k,m-q** - продукты восстановления соединений **3а-k,11,12,15,20,21** (табл. 4).

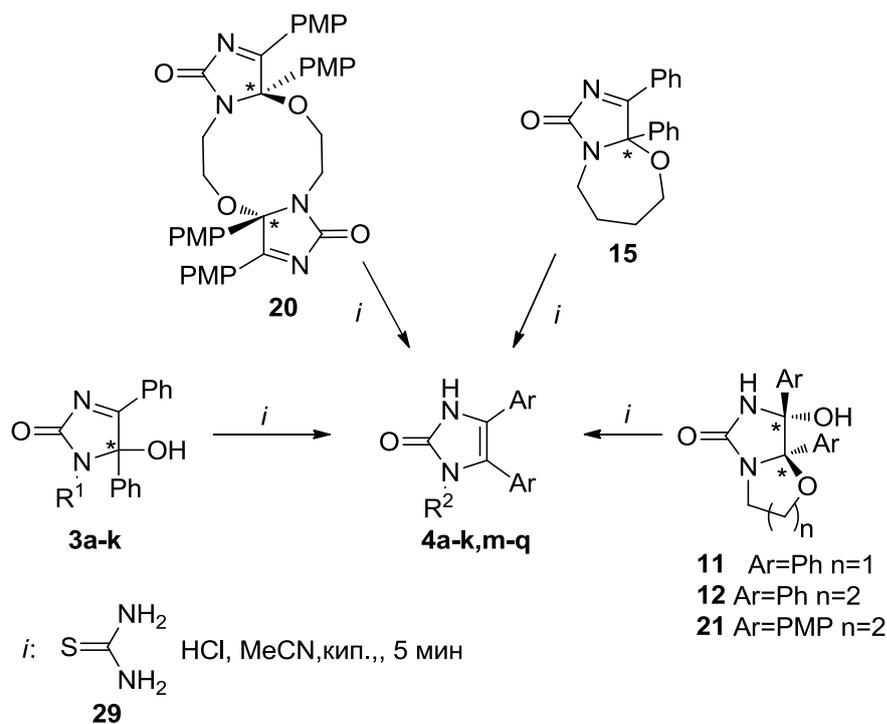


Таблица 4 Выход имидазолинонов **4a-k, m-q**

№	Исходное соединение	Продукт 4			Выход 4 , %
		4	R ¹	Ar	
1	3a	4a	Me	Ph	97
2	3b	4b	Et	Ph	96
3	3c	4c	Pr	Ph	98
4	3d	4d	Bu	Ph	98
5	3e	4e	Ph	Ph	97
6	3f	6f	Bn	Ph	97
7	3g	4g	(CH ₂) ₂ OAc	Ph	96
8	3h	4h	(CH ₂) ₃ OAc	Ph	98
9	3i	4i	(CH ₂) ₄ OAc	Ph	96
10	3j	4j	(<i>R</i>)-CH(Me)Ph	Ph	97
11	3k	4k	(<i>S</i>)-CH(Me)Ph	Ph	97
12	11	4m	(CH ₂) ₂ OH	Ph	98
13	12	4p	(CH ₂) ₃ OH	Ph	98
14	15	4q	(CH ₂) ₄ OH	Ph	97
15	20	4n	(CH ₂) ₂ OH	PMP	96
16	21	4o	(CH ₂) ₃ OH	PMP	98

Такой результат объясняется тем, что тиомочевина **29** в этих реакциях проявила свойства восстановителя, так как известно, что в кислой среде она окисляется с образованием формамидиндисульфида **31** (схема 16) [114].

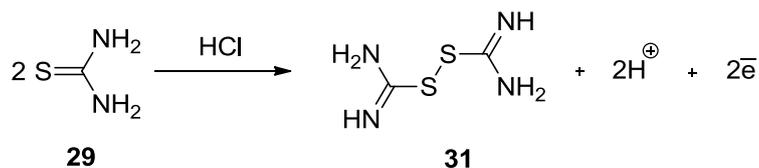


Схема 16

Интересно, что в реакциях производных имидазооксазолинона **11**, имидазооксазинона **12,21** и имидазооксазепинона **15** получены имидазолиноны **4m-o** с гидроксильной группой, поэтому обнаруженный результат может быть рекомендован как метод получения имидазолинонов **4**. Строение соединения **4b,p** было подтверждено методом РСА (рис.7).

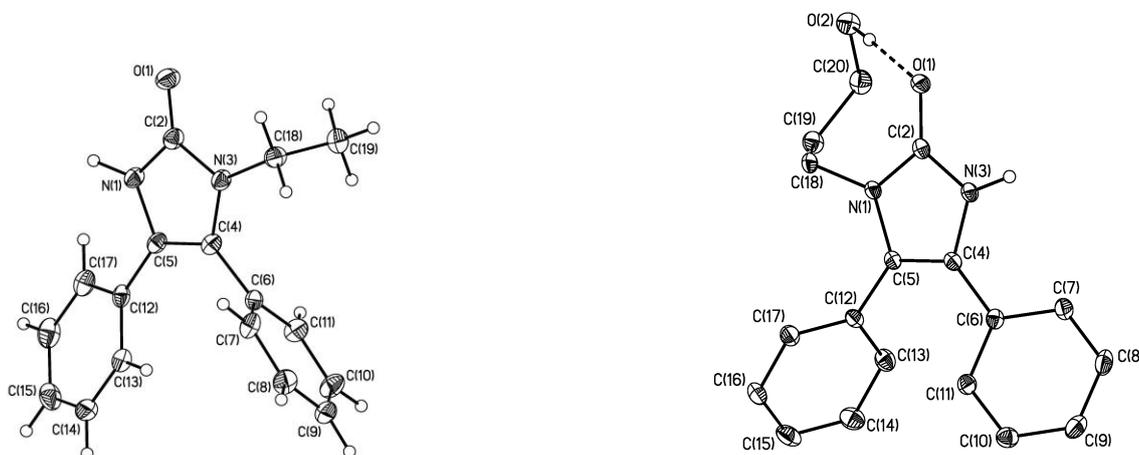


Рис.7 Общий вид молекул **4b** и **4p**

Таким образом, нами впервые изучены конденсации мочевины с имидазолами, производными имидазооксазолинона, имидазооксазинона, имидазооксазепинона и получены не доступные ранее монозамещенные гликольурилы **24a,b,e-o**. Показано, что тиомочевина в аналогичные реакции не вступает, а проявляет присущие ей восстановительные свойства. Это позволило предложить метод синтеза недоступных ранее имидазолинонов с гидроксипропильным или гидроксипропильным заместителями.

2.4. Новые региоселективные синтезы 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольурилов

Для разработки новых методов синтеза 1,6-дизамещенных 3a,6a-диарилгликольурилов и расширения возможностей использования имидазолонов **3a-d** с различными заместителями у атомов азота и производных имидазооксазолинонов **11**, имидазооксазинонов **12,21**,

имидазооксазепинонов **15** нами впервые детально изучены их реакции конденсации с широким кругом мочевины.

Это очень актуально в связи с тем, что в последние годы 1,6-дизамещенные гликольурилы привлекают внимание химиков-органиков в качестве молекулярных темплатов для конденсации Кляйзена [115,116] и используются в комбинаторной [117] и супрамолекулярной химии [118-121]. Например, факт генерации хиральности в ахиральных молекулах гликольурилов был зафиксирован при изучении супрамолекулярной организации в кристаллах 1,6-дизамещенных *3a,6a*-диарилгликольурилов [122,123]. Самоорганизация молекул имеет большое значение для понимания биологических процессов [124].

К сожалению, 1,6-дизамещенные *3a,6a*-дифенилгликольурилы представлены в литературе только отдельными примерами. Основным способом их синтеза являются конденсации монозамещенных мочевины **1** с бенzilом **14** [117,125,126]. В качестве мочевины использовались только 1-метил- и 1-бензилмочевины **1a,f** [117,126] и бензильный эфир *N*-карбамоилглицина **11** [125]. Реакции протекают региоселективно: наряду с преобладающими 1,6-дизамещенными гликольурилами **32** (*цис*-изомерами) образуются минорные 1,4-дизамещенные гликольурилы **33** (*транс*-изомеры) (схема 17).

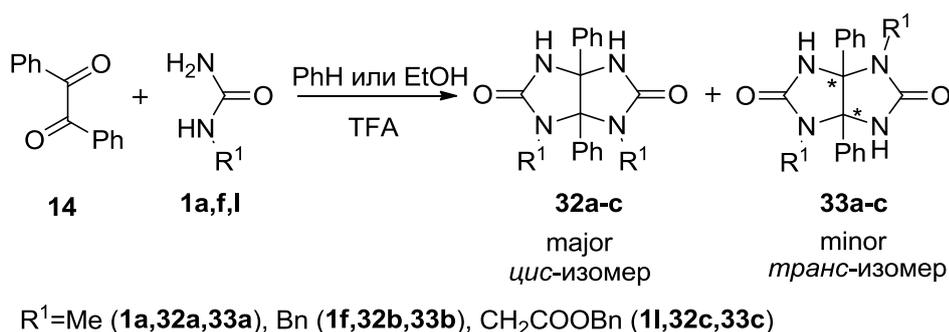


Схема 17

Недавно в нашей лаборатории было установлено, что 1-(2-гидроксиэтил)мочевина **1g** взаимодействует с имидазооксазолоном **11** с образованием 1,6-ди(гидроксиэтил)гликольурила **32d** с выходом 93% (схема 18) [105]. Это направление исследований является актуальным и перспективным, так как введение гидроксиалкильных групп к атомам азота гликольурилов способствует образованию водородных связей между молекулами и тем самым приводит к упорядоченности молекул в кристалле и проявлению супрамолекулярных свойств.

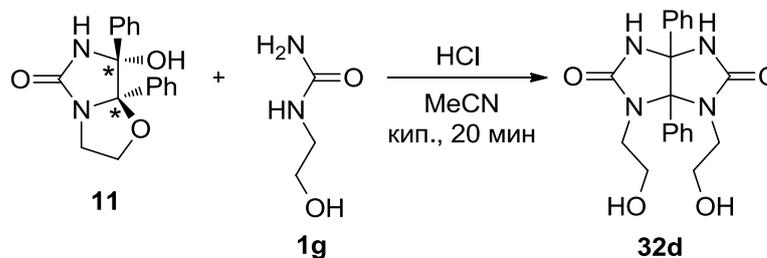


Схема 18

С целью развития этого направления исследований мы усовершенствовали методику получения гликольурила **32d** для синтеза новых симметрично и несимметрично 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов с *N*-гидроксиалкильными заместителями **32**.

2.4.1 Новые синтезы 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов с *N*-гидроксиалкильными заместителями*

2.4.1.1 Направленный синтез 1,6-ди(гидроксиалкил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов

2-(3-Гидроксипропил)-8-(2-гидроксиэтил)гликольурил **32e** был получен двумя способами. С выходом 41% его синтезировали из соединений **1h** и **11** при продолжительности реакции 20 мин. Выход гликольурила **32e** увеличился до 90% при проведении конденсации бицикла **11** с уреидоспиртом **1g**. Реакция протекала при кипячении реакционной массы в MeCN в присутствии HCl в течение 8 ч. В этих же условиях был получен и 2,8-(ди(3-гидроксипропил))гликольурил **32f** (выход 69%) конденсацией бицикла **11** с уреидоспиртом **1h**. Низкий выход гликольурила **32e** может быть объяснен протекающим побочным процессом – образованием имидазооксазинона **12** (выход 25%), получающегося за счет частичного гидролиза исходного имидазооксазолонна **11** до бензила **14**, который взаимодействует с 1-(3-гидроксипропил)мочевинной **1h**.

* Baranov V. V., Antonova M. M., Nelyubina Y. V., Kolotyrykina N. Y. G., Zanin I. E., Kravchenko A. N., Makhova N. N. Regioselective synthesis of 2,8-disubstituted 1,5-diphenylglycolurils // Mend. Commun. – 2014. – V. 24. – №. 3. – P. 173-175.

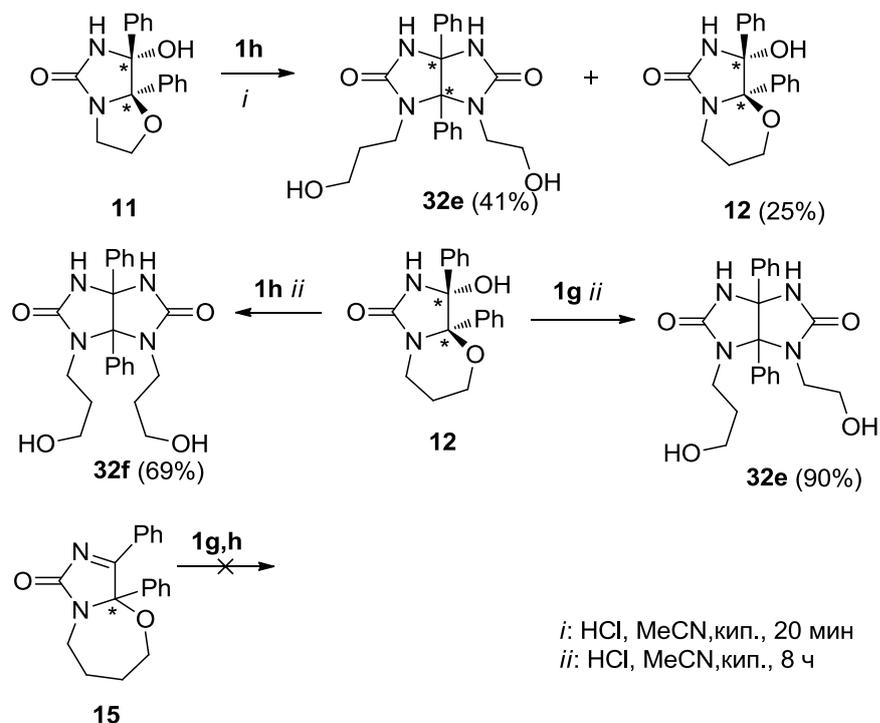


Схема 19

При попытке проведения аналогичной реакции с использованием имидазооксазепинона **15** оказалось, что он не вступает во взаимодействие с уреидоспиртами **1g,h**. По всей видимости, это связано с большей стерической загруженностью реакционного центра при атоме углерода C(9a). Важно отметить, что реакции протекают региоселективно без образования изомерных 1,4-производных.

На основании данных РСА выявлен факт генерации хиральности в кристаллах ахиральных молекул гликольурилов 1,6-дигидроксиалкил-3a,6a-дифенилгликольурилов **32d,f** (рис. 8; раздел 2.6).

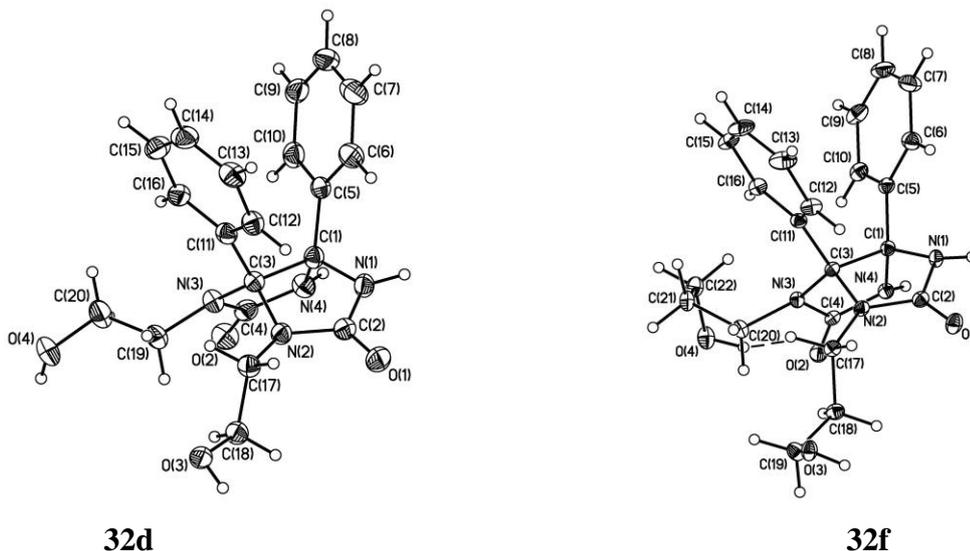
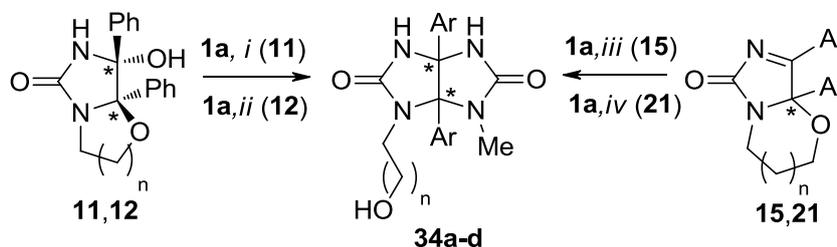


Рис.8 Общий вид молекул **32d,f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью кроме атомов водорода

Образование гликольурилов **32d-f** из производных имидазооксазолона **11** и имидазооксазинона **12** является новым подходом к синтезу недоступных ранее 2,8-ди(гидроксиалкил)производных гликольурилов.

2.4.1.2. Региоселективный синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3а,6а-диарилгликольурилов на основе их бициклических предшественников **11,12,15,21**

Из полученных выше результатов мы предположили, что бициклические соединения типа **11,12** можно использовать для региоселективного синтеза 1-алкил-6-гидроксиалкил-3а,6а-диарилгликольурилов **34** (схема 20). Оказалось, что целевые гликольурилы **34a-d** образуются с высокой региоселективностью и выходами 53-88% при конденсации с 1-метилмочевинной **1a** не только бициклических соединений **11,12**, но и дигидроимидазооксазинона **21**, имидазооксазепинона **15**.



11 n=1; **12** n=2; **15** n=2, Ar=Ph; **21** n=1, Ar=PMP;
34 Ar=Ph, n=1 (**a**) (88%); n=2 (**b**) (79%); n=3 (**c**) (82%); Ar=PMP, n=2 (**b**) (53%)
HCl, MeCN, кип, 20 мин (*i*); 8 ч (*ii*), 50 мин (*iii*), 25 мин (*iv*)

Схема 20

Сигналов изомерных 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов в упорядоченных досуха аликвотах реакционных масс методом ^1H ЯМР зарегистрировано не было.

Региоселективность образования 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов **34a-d** при использовании производных имидазооксазолона **11**, имидазооксазинов **12,21** или имидазооксазепинона **15**, очевидно, связана с тем, что эти соединения в кислой среде способны генерировать карбениевый ион - интермедиат **D**, который и взаимодействует с 1-метилмочевинной **1a**, образуя интермедиат **H** (схема 21). Далее реакция протекает аналогично механизму, представленному на схеме 14 (раздел 2.2.1.).

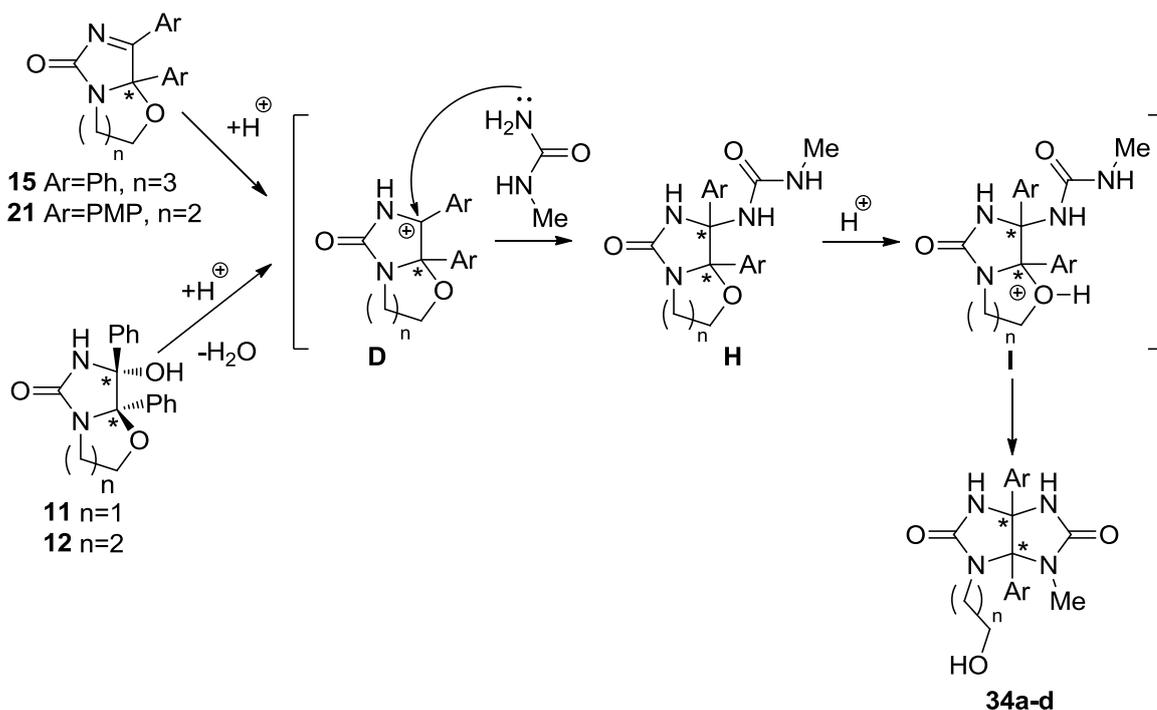
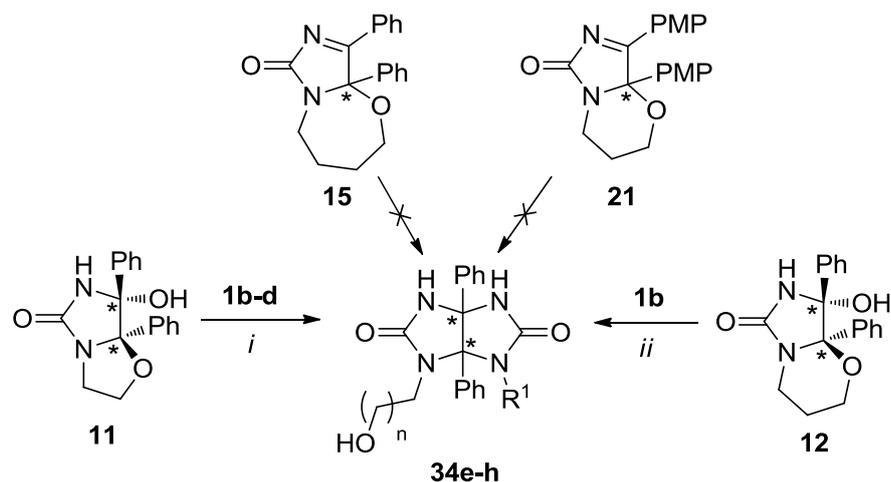


Схема 21

Для расширения возможностей синтеза 1-алкил-6-гидроксиалкил-3*a*,6*a*-диарилгликольурилов **34**, мы ввели в аналогичные превращения 1-алкилмочевины **1b-d** (схема 22). Установлено, что имидазооксазолона **11** легко вступает во взаимодействие со всеми мочевинами **1b-d**. Имидазооксазин **12** реагирует лишь с 1-этилмочевинной **1b**, а бициклы **15,21** не вступили в аналогичные превращения. По-видимому, такие результаты связаны со стерическими затруднениями в субстратах. Выходы гликольурилов **34e-h** составили 78-90%.



34 n=1, R¹=Et (**e**) (88%); R¹=Pr (**f**) (78%); R¹=Bu (**g**) (87%); n=2, R¹=Et (**h**) (90%);
HCl, MeCN, кип, 20 мин (*i*); 8 ч (*ii*)

Схема 22

Строение впервые синтезированных гликольурилов **34b-e** подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения.

Таким образом, в результате проведенных исследований синтезированы с высокими выходами недоступные ранее 1-алкил-6-гидроксиалкил-3a,6a-диарилгликольурилы **34a-e**. Эти соединения удалось получить на основе конденсации монозамещенных мочевин **1a-d** бициклическими предшественниками гликольурилов **11,12,15,21**. Кроме того, впервые показано, что разработанные методы носят общий характер и могут быть полезными для региоселективного синтеза других представителей 1,6-дизамещенных 3a,6a-диарилгликольурилов.

Логично предположить, что молекула 1-алкил-6-гидроксиалкил-3a,6a-диарилгликольурила **34** может быть сформирована при взаимодействии алкилимидазолонов и 1-(гидроксиалкил)мочевин.

2.4.1.3 Региоселективный синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3a,6a-диарилгликольурилов на основе алкилимидазолонов

Для разработки другого подхода к синтезу 1-алкил-6-гидроксиалкил-3a,6a-дифенилгликольурилов **34a,b,e-j** нами изучены реакции циклоконденсации 1-гидроксиалкилмочевин **1g,h** с имидазолонами **3a-d**. Установлено, что реакции протекают региоселективно с образованием 1,6-изомера с выходами 74-88% (схема 23, табл. 5). 1,4-Дизамещенных изомеров в ¹H ЯМР спектрах зафиксировано не было.

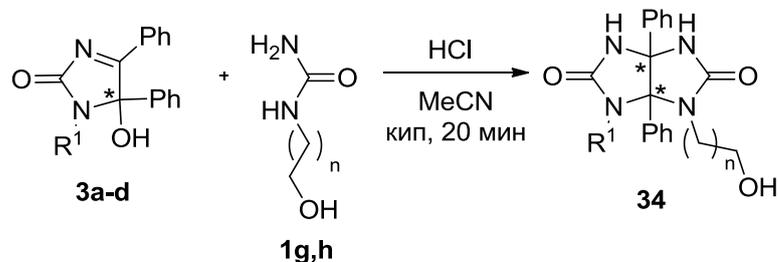


Схема 23

Таблица 5 Выходы гликольурилов 34a,b,e-j

№	R ¹ (имидазолон 3)	n (мочевина 1)	Гликольурил 34	Выход 34, %
1	Me (3a)	1 (1f)	34a	88
2	Et (3b)	1 (1f)	34e	76
3	Pr (3c)	1 (1f)	34f	74
4	Bu (3d)	1 (1f)	34g	82
5	Me (3a)	2 (1g)	34b	84
6	Et (3b)	2 (1g)	34h	80
7	Pr (3c)	2 (1g)	34i	78
8	Bu (3d)	2 (1g)	34j	87

Высокая региоселективность этих конденсаций связана с наличием гидроксиалкильного заместителя в мочевилах **1g,h**, так как ранее в нашей лаборатории было показано, что в реакциях метилимидазолон **3a** с некоторыми 1-алкил- и 1-(карбоксилалкил)мочевинами образуется смесь 1,4- и 1,6-изомеров гликольурилов [105]. Механизм реакции, объясняющий ее высокую региоселективность, представлен на схеме 24. Гидроксильная группа мочевины **1f,g** присоединяется по C=N связи имидазолонов **3a-d** с образованием интермедиатов **J**, которые протонируются по гидроксильной группе с отщеплением молекулы воды. Образующиеся аддукты **K** внутримолекулярно циклизуются в интермедиаты **L**, дальнейшее протонирование которых по кислороду приводит к раскрытию шестичленного или семичленного цикла с образованием катионов **M**, циклизующихся до целевых гликольурилов **34 a,b,e-j**.

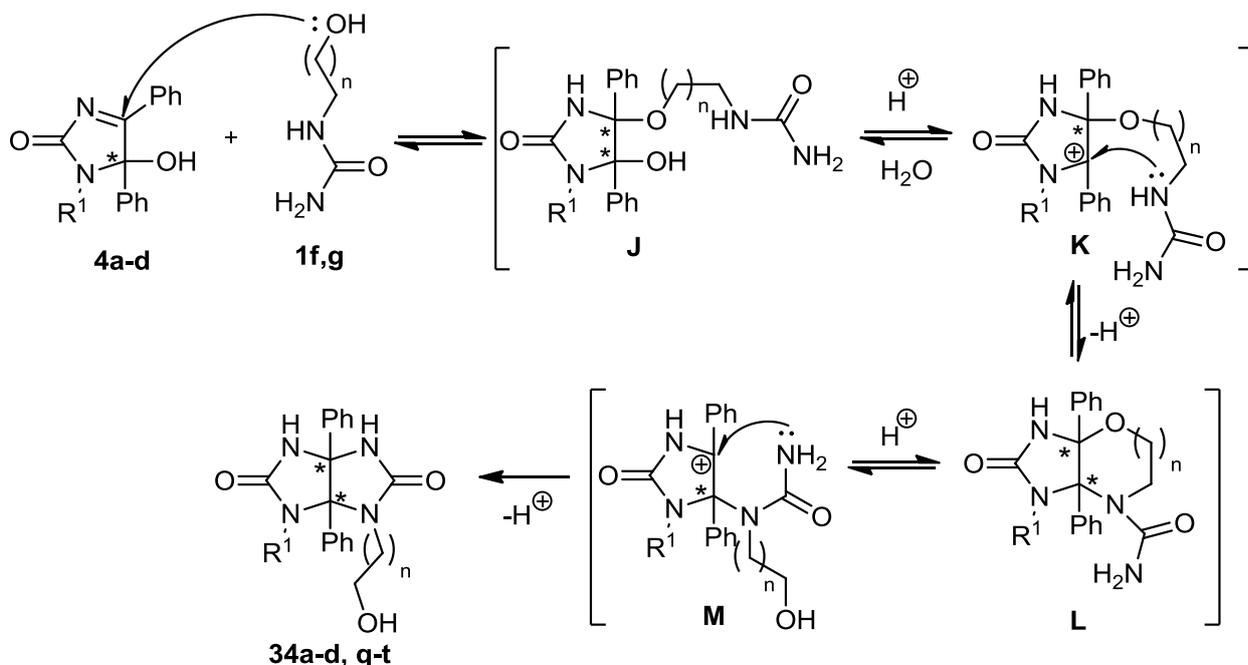


Схема 24

Подтверждением предложенного механизма может служить взаимодействие имидазолонa **3c** с MeOH, присоединение которого происходит по C=N связи с образованием (4*S**,5*R**)-5-гидрокси-4-метокси-1-пропил-4,5-дифенилимидазолидин-2-она **35**, строение которого было подтверждено методом РСА (схема 25, рис. 9). Пространственная группа Р-1.

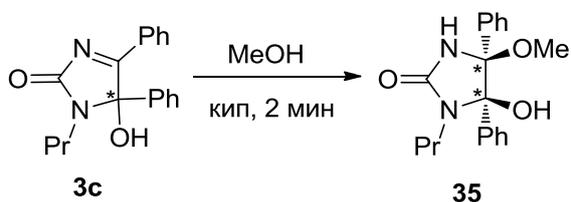


Схема 25

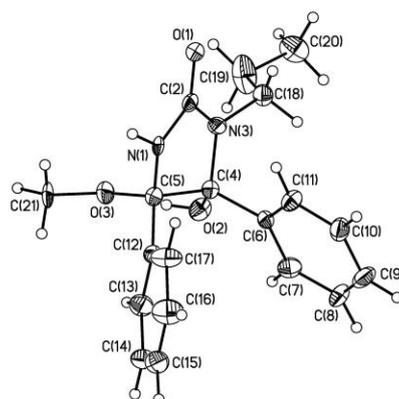


Рис. 9 Общий вид молекулы **35**

Таким образом, проведенные исследования показали, что синтез неизвестных ранее 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов с двумя гидроксиалкильными заместителями

осуществляется только реакцией имидазооксазолонов или имидазооксазинонов и 1-(гидроксиалкил)мочевин. Для направленного синтеза 1-алкил-6-(гидроксиалкил)-3а,6а-дифенилгликольурилов используется 2 подхода. Первый заключается в конденсации имидазооксазолонов или имидазооксазинонов с 1-алкилмочевинами, во втором применяется взаимодействие 1-алкилимидазолонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами. При этом подход 2 является более общим. Все реакции протекают с высокой региоселективностью с образованием только 1,6-дизамещенных изомеров.

С целью расширения границ региоселективных реакций и более широкого использования 1-алкилимидазолонов в качестве предшественников гликольурилов мы изучили их конденсации с 1-алкилмочевинами.

2.4.2. Региоселективный синтез 1,6-диалкил-3а,6а-дифенилгликольурилов на основе 1-алкилимидазолонов с 1-алкилмочевинами

Как прокомментировано нами выше (стр. 95), к началу наших исследований в лаборатории была показана принципиальная возможность использования 1-метилимидазолна **3а** в реакциях с некоторыми мочевиными для осуществления региоселективных синтезов 1,6- и 1,4-дизамещенных гликольурилов. Однако эти результаты разрозненны и для их систематизации необходимо провести более детальное исследование.

Для разработки новых региоселективных реакций на первом этапе исследований провели серию экспериментов по получению симметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных гликольурилов **36а-d** и **37а-d**.

2.4.2.1. Синтез симметрично 1,6- и 1,4-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов

Первая региоселективная реакция 1-метилимидазолна **3а** с 1-метилмочевинной **1а** была проведена ранее [105] и показано, что 1,6- и 1,4-диметилгликольурилы **36а** и **37а** соответственно образуются в соотношении 2:1 (выход 92%). Новые симметрично замещенные 1,6- и 1,4-гликольурилы **36b-d** и **37b-d** образуются также региоселективно в реакциях 1-алкилимидазолонов **3b-d** с 1-алкилмочевинами **1b-d**, содержащими тот же алкильный заместитель (метод I, схема 26, таблица 6). Как видно из таблицы 5, соотношения 1,6- и 1,4-изомеров составляют от 2.8:1 до 4.0:1, что говорит о высокой региоселективности протекающих взаимодействий. Установлено, что селективность образования 1,6-дизамещенных гликольурилов **36b-d** по отношению к 1,4-диалкилзамещенным гликольурилам **37b-d** зависит от длины цепи алкильного заместителя в исходных реагентах. Эта зависимость наиболее ярко проявляется при сравнении селективности образования диметил- и дибутилзамещенных гликольурилов **36а:37а** и **36d:37d** (2.0:1 и 4.0:1 соответственно) (таблица 6, строки 1 и 7): с

удлинением алкильной цепи в реагентах селективность возрастает.

Для подтверждения перспективности разработанного нового региоселективного подхода мы сравнили наш результат с описанной в региоселективной конденсации бензила **14** и 1-метилмочевины **1a**, которая протекает с преимущественным образованием 1,6-дизамещенного продукта (схема 17, стр. 89) [127]. Авторы проводили реакцию в течение 6 ч при кипячении в бензоле в условиях кислотного катализа, однако выходы и соотношение гликольурилов не приведены. Поэтому мы изучили реакции мочевины **1a-d** с бензилом **14** в условиях, аналогичных синтезу гликольурилов **36a-d,37a-d** по методу I, но увеличили время реакции до 6 ч (метод II). Показано, что в реакции бензила и мочевины **1a-c** преимущественно образуются 1,6-дизамещенные гликольурилы (таблица 6, строки 2,4,6), а при использовании 1-бутилмочевины **1d** 1,6- и 1,4-дибутилгликольурилы образуются в соотношении 1:1 (таблица 6, строка 8). Установлено, что региоселективность реакций, осуществленных по методу II, ниже, чем по методу I. Например, 1,6- и 1,4-диэтилгликольурилы **36b,37b** образуются в соотношении 3.3:1 (метод I) и 1.6:1 (метод II). Выходы гликольурилов **36a-d,37a-d**, полученных по методу II (36-72%), ниже выходов тех же продуктов реакции имидазолонов **3a-d** с мочевиной (метод I, 85-96%).

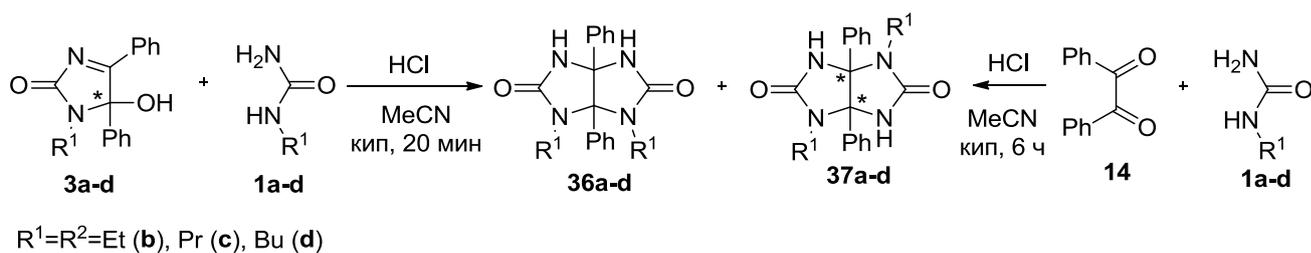


Схема 26

Таблица 6 Выходы гликольурилов **36a-d** и **37a-d**

№	Метод	R ¹ (мочевина 1)	R ¹ (имидазолон 3)	Продукт	Соотношение 36:37	Выход, %	
						36	37
1	I	Me (1a)	Me (3a)	36a, 37a	2.0:1	61	31
2	II	Me (1a)	-	36a, 37a	1.9:1	48	24
3	I	Et (1b)	Et (3b)	36b, 37b	3.3:1	68	20
4	II	Et (1b)	-	36b, 37b	1.6:1	32	20
5	I	Pr (1c)	Pr (3c)	36c, 37c	2.8:1	63	22
6	II	Pr (1c)	-	36c, 37c	1.1:1	19	17
7	I	Bu (1d)	Bu (3d)	36d, 37d	4.0:1	76	20
8	II	Bu (1d)	-	36d, 37d	1:1	15	15

Оценку соотношения гликольурилов **36b-d** и **37b-d** проводили на основании данных ¹H

ЯМР спектроскопии упаренных досуха реакционных масс (таблица 5), соотношение **36:37** (Рис. 10). Характерной особенностью 1,6-дизамещенных гликольурилов **36** является наличие в ^1H ЯМР спектрах мультиплета 2H Ph-групп в области 6.70-6.85 м.д. В ^{13}C ЯМР спектрах сигналы атомов углерода C(3a)-C(6a) находятся в области 79.1 и 90.0 м.д. соответственно (рис. 9,10; экспериментальную часть). Для симметрично 1,4-дизамещенных гликольурилов **37** в ^{13}C ЯМР спектрах сигналы атомов углерода C(3a)-C(6a) характеризуются одним сигналом при 83 м.д.

Интересно, что при самоупаривании фильтрата гликольурилов **36с,37с** наблюдалось образование сокристалла дипропилзамещенных продуктов **36с** и **37с** состава 1:1 согласно данным РСА и ^1H ЯМР-спектроскопии (см. раздел 3.4.1).

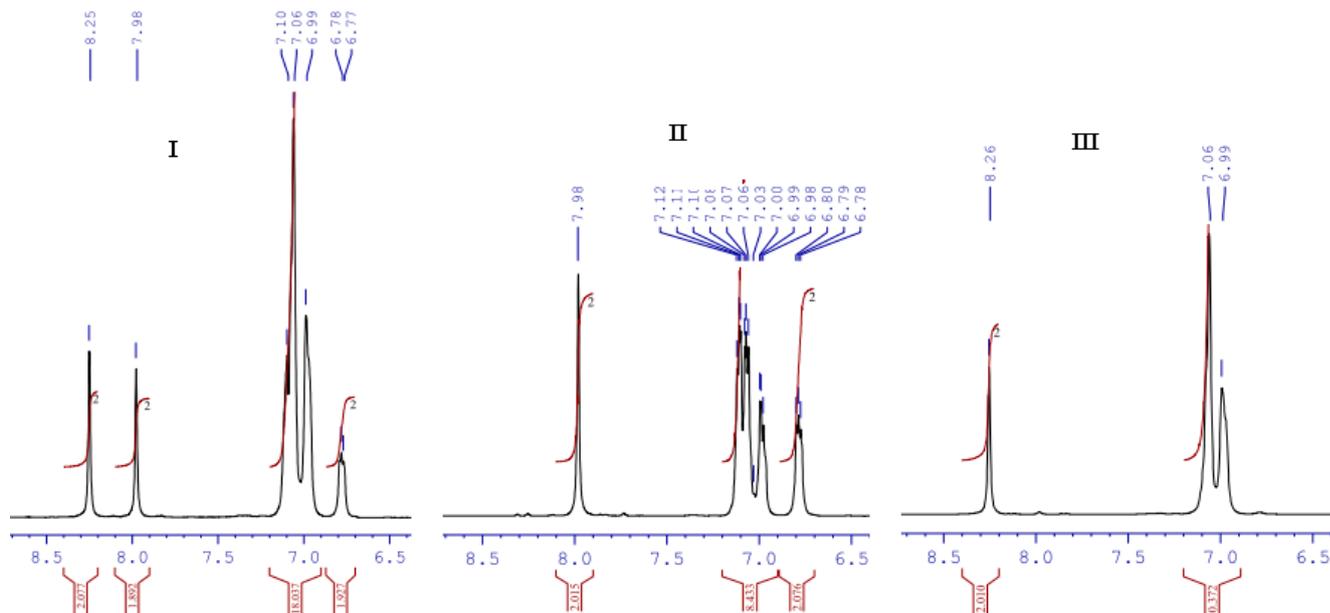


Рис. 10 Фрагменты ^1H ЯМР спектров в области 6.5-8.5 м.д, содержащие сигналы протонов NH- и Ph-групп гликольурилов **36+37** (I), **36** (II) и **37** (III)

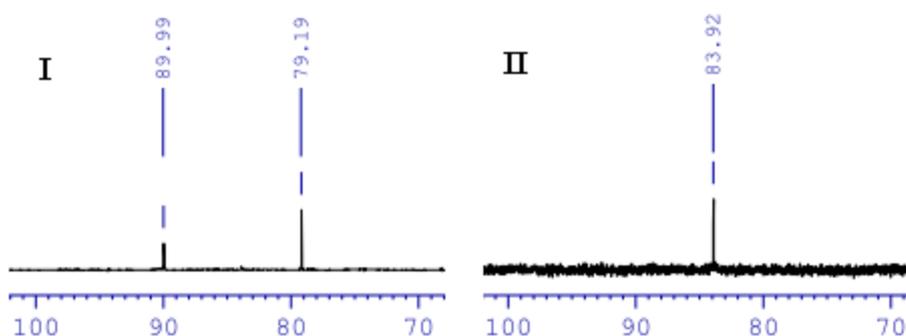


Рис. 11 Фрагменты ^{13}C ЯМР спектров в области 70-100 м.д, содержащие сигналы атомов углерода C(3a)-C(6a) гликольурилов **36** (I) и **37** (II)

Выделение в индивидуальном состоянии изомеров гликольурилов **36b-d** и **37b-d** осуществляли дробной кристаллизацией из MeCN. Выходы гликольурилов **36b-d** составляют 61-78%, **37b-d** – 20-31%.

Строение полученных гликольурилов подтверждено совокупностью методов спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методом РСА для соединений **36a,b,d**, **37c,d** и сокристалла **36c** и **37c**. Особенности супрамолекулярной организации рассмотрены в разделе 2.6.

Таким образом, использование предложенного нами подхода к синтезу симметрично замещенных 1,6- и 1,4-диалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов на основе конденсаций имидазолонов **3a-d** и 1-алкилмочевин **1a-d** протекает с более высокой региоселективностью и является перспективным методом получения 1,6-диалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов.

Для синтеза несимметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов мы ввели 1-алкилимидазоланы **3a-d** во взаимодействие с 1-алкилмочевинами **1a-d**, имеющими заместитель, отличный от заместителей в имидазольонах.

2.4.2.2. Синтез несимметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов

Несимметрично замещенные гликольурилы **36e-j** и **37e-j** получили взаимодействием имидазолонов **3a-d** с 1-алкилмочевинами **1a-d** (схема 27, таблица 7). Для изучения влияния длины заместителей на региоселективность образования и выходы гликольурилов реакции осуществили в двух вариантах: «прямой» синтез – имидазоланы всегда имели алкильный заместитель с более короткой алкильной цепочкой, чем заместитель в 1-алкилмочевинах и «встречный» синтез – имидазоланы имели более длинный алкильный заместитель, чем заместитель в 1-алкилмочевинах.

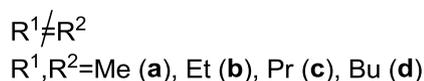
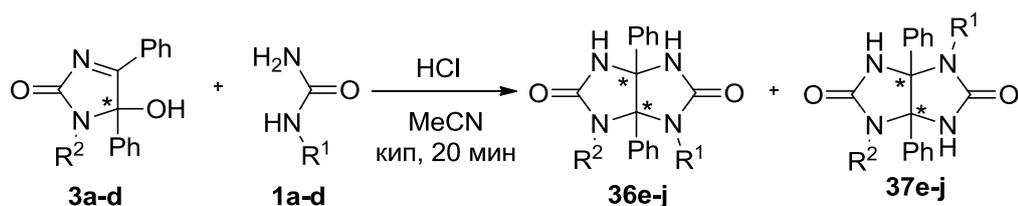


Схема 27

Таблица 7 Соотношение и выход гликольурилов **36e-f**, **37e-f**

№	R ¹ (мочевина 1)	R ² (имидазолон 3)	Продукт	Соотношение 36:37	Выход, %		
					36	37	
1	I	Me (1a)	Et (3b)	36e, 37e	2.1 : 1	62	29
	II	Et (1b)	Me (3a)		4.6 : 1	76	17
2	I	Me (1a)	Pr (3c)	36f, 37f	2.5 : 1	68	27
	II	Pr (1c)	Me (3a)		3.9 : 1	68	17
3	I	Me (1a)	Bu (3d)	36g, 37g	2.9 : 1	73	25
	II	Bu (1d)	Me (3a)		4.2 : 1	76	18
4	I	Et (1b)	Pr (3c)	36h, 37h	2.8 : 1	61	22
	II	Pr (1c)	Et (3b)		4.8 : 1	71	15
5	I	Et (1b)	Bu (3d)	36i, 37i	1.3 : 1	42	33
	II	Bu (1d)	Et (3b)		1.7 : 1	71	24
6	I	Pr (1c)	Bu (3d)	36j, 37j	2.6 : 1	62	22
	II	Bu (1d)	Pr (3c)		2.9 : 1	59	23

В изученных конденсациях сохраняется тенденция, выявленная нами в синтезах симметрично замещенных гликольурилов **36a-d** и **37a-d**. Например, региоселективность образования 1-метил-3*a*,6*a*-дифенил-6-этилгликольурила **36e** по отношению к 1-метил-3*a*,6*a*-дифенил-4-этилгликольурилу **37e** выше при взаимодействии реагентов как в «прямом» так и во «встречном» синтезах (таблица 7, строки I,II). Кроме того, селективность во «встречном» синтезе выше (4.6:1), чем в «прямом» (2.1:1). Аналогичная картина наблюдается и для гликольурилов **36f-j** и **37f-g**. Выходы составляют для **36e-j** 42-76% и **37e-j** 15-33%.

Оценку соотношения гликольурилов **36e-j** и **37e-j** проводили также на основании данных ¹H ЯМР спектроскопии упаренных досуха реакционных масс (таблица 7, соотношение **36:37**) (рис 12.). Как и в случае симметрично 1,6-дизамещенных гликольурилов **36a-d**, характерной особенностью несимметрично 1,6-дизамещенных **36e-j** является наличие в ¹H ЯМР спектрах мультиплета 2H Ph-групп в области 6.70-6.85 м.д. и в ¹³C ЯМР спектрах сигналов атомов углерода C(3*a*)-C(6*a*) в области 79.1 и 89.0 м.д. соответственно (см. экспериментальную часть) (рис.12). Для 1,4-дизамещенных гликольурилов **37e-j** в ¹³C ЯМР спектрах сигналы атомов углерода C(3*a*)-C(6*a*) характеризуются наличием двух сигналов в 83 м.д.

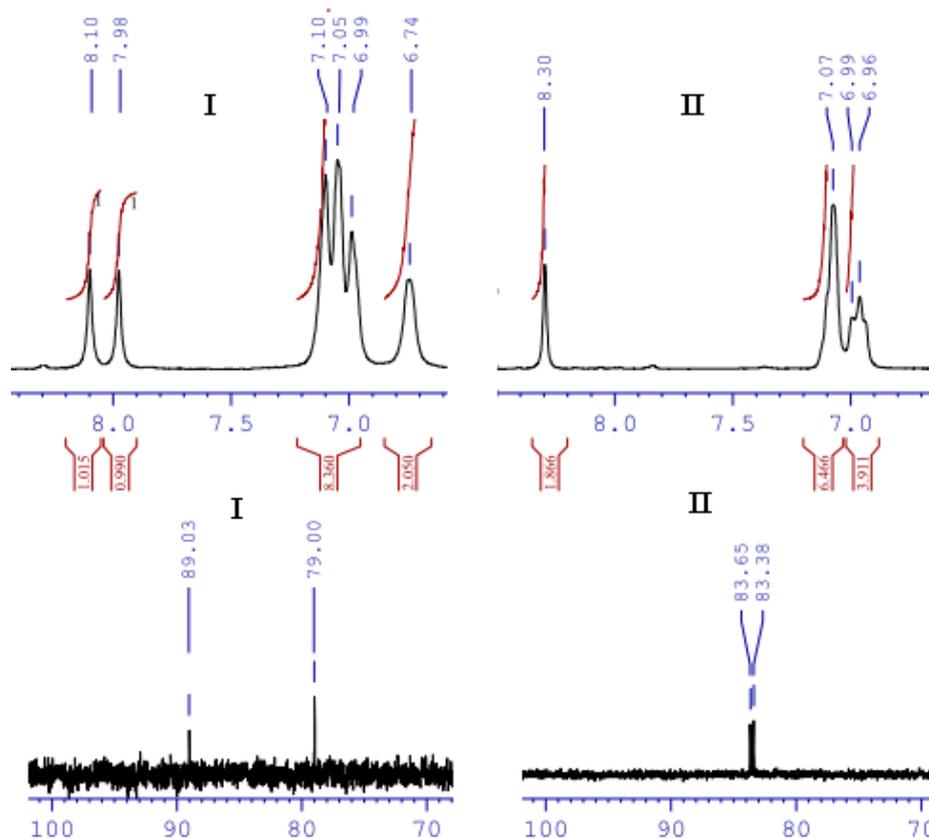


Рис. 12 Фрагменты ¹H ЯМР спектров в области 6.5-8.5 м.д, содержащие сигналы протонов NH- и Ph-групп гликольурилов **36** (I) и **37** (II) и фрагменты ¹³C ЯМР спектров в области 70-100 м.д, содержащие сигналы атомов углерода C(3a)-C(6a) гликольурилов **36** (I) и **37** (I)

Строение полученных гликольурилов подтверждено совокупностью методов спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методом РСА для соединений **36e,h**, **37j**, по данным которого выявлена способность этих гликольурилов к самоорганизации (раздел 2.6).

Таким образом, в результате детального исследования реакций имидазолонов **3a-d** с 1-алкилзамещенными мочевинами **1a-d** разработан новый метод синтеза недоступных ранее 1,4- и 1,6-диалкил-3a,6a-дифенилгликольурилов и выявлено преимущественное образование 1,6-дизамещенных изомеров. Прослежены тенденции селективности в зависимости от строения реагентов.

Интересно, что результат взаимодействия 1-фенилимидазолон с 1-метилмочевиной и 1-фенилмочевины с 1-алкилимидазолонами отличается от рассмотренных выше результатов реакций 1-алкилимидазолонов с 1-алкилдмочевиными, поэтому рассмотрим их в отдельной главе.

2.4.3. Синтез 1-замещенных 3a,6,6a-трифенилгликольурилов

С целью синтеза 3a,6,6a-трифенилгликольурилов **38** использовали два подхода (схема

28, таблица 8) . Попытка проведения конденсации 5-гидрокси-1,4,5-трифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3e** с 1-метилмочевинной **1a** (таблица 8, строка 1) не привела к циклизации этих соединений в гликольурилы. Другим подходом к синтезу целевых гликольурилов **38** является взаимодействие 1-алкилимидазолонов **3a-d** с 1-фенилмочевинной **1e**. Обнаружено, что изученные реакции протекают с высокой региоселективностью с образованием 3*a*,6*ba*-трифенилгликольурилов **38a-d** (таблица 8, строки 2-5). При этом образование 1,4-дизамещенных гликольурилов не зафиксировано. Исследование конденсаций 1-фенилмочевинной **1e** с бициклическими аналогами **11,12,15,21** показало, что лишь имидазооксазолон **11** реагирует с 1-фенилмочевинной с образованием 1,6-дизамещенного 3*a*,6*ba*-трифенилгликольурилов **38e** (таблица 8, строка 6).

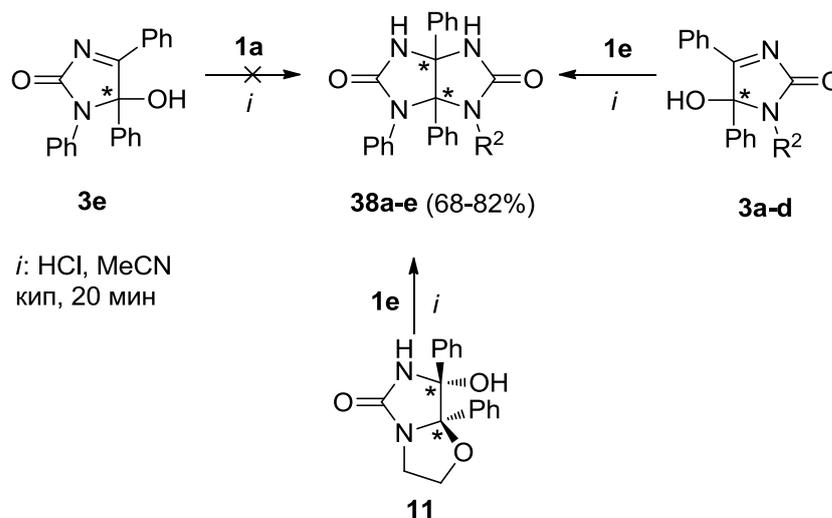


Схема 28

Таблица 8 Выходы гликольурилов **38a-e**

№	R ¹ (мочевина 1)	R ² (имидазолон 3)	Продукт	Выход 38, %
1	Me (1a)	Ph (3e)	-	-
2	Ph (1e)	Me (3a)	38a	83
3	Ph (1e)	Et (3b)	38b	75
4	Ph (1e)	Pr (3c)	38c	82
5	Ph (1e)	Bu (3d)	38d	74
6	Ph (1e)	11	38e	75

Строение гликольурилов **38a,b,d,e** доказано методом РСА и установлено, что гликольурилы **38a** и **38e** кристаллизуются в нецетросимметричной пространственной группе P2₁2₁2₁ и представляют собой конгломераты (рис. 13). Подробнее об этом рассказано в разделе 2.6.

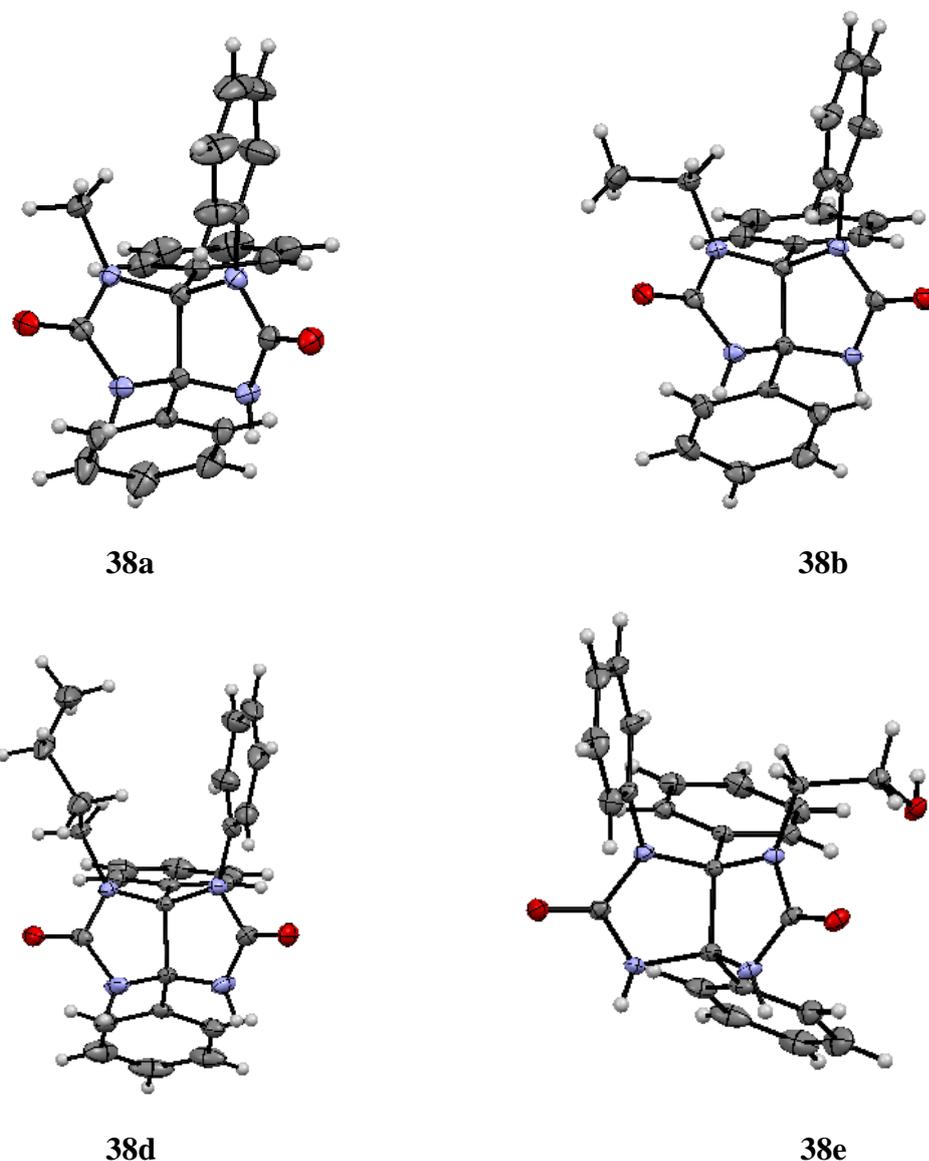


Рис. 13 Общий вид молекул **38a,b,d,e**

Таким образом, синтез 1-замещенных *3a,6,6a*-трифенилгликольурилов может быть осуществлен с высокой региоселективностью только на основе реакции 1-алкилимидазолонов **3a-d** с 1-фенилмочевинной **1e**. В варианте «встречного синтеза» взаимодействие 1-фенилимидазолон **3e** с 1-алкилмочевинами не происходит.

В целом, впервые детально изучены реакции конденсации имидазолонов **3a-d** с различными заместителями у атомов азота и производных имидазооксазолонов **11**, имидазооксазинов **12,21**, имидазооксазепинонов **15** с широким кругом мочевины. На их основе разработаны новые методы высоко региоселективного синтеза широкого круга недоступных ранее 1,6-дизамещенных *3a,6a*-дифенилгликольурилов **32d-f,34a-j,36a-j** и 1-замещенных *3a,6,6a*-трифенилгликольурилов **38a-e**. Кроме того, получены неописанные 1,4-дизамещенные *3a,6a*-дифенилгликольурилы **37a-j**. Практически для всех гликольурилов получены кристаллы, удовлетворяющие требованиям РСА, данные которого будут рассмотрены ниже в разделе 2.6.

Для развития одного из самых перспективных направлений наших исследований – получения энантиомерно чистых гликольурилов – мы разработали два подхода.

2.4.4 Диастереоселективные синтезы 1,4- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов и тиогликольурилов

Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН были разработаны диастереоселективные реакции рацемических 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов с отдельными (*S*)- и (*R*)-*N*-карбамоил- α -аминокислотами [128-130].

Для разработки новых диастереоселективных синтезов гликольурилов нами использованы близкие аналоги 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов – имидазолонны **3а-d**, имидазооксазолон **11** в реакциях с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **1j** (первый подход) и взаимодействие (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3j** с 1-алкил(гидроксиэтил)мочевинами **3а-d,g** (второй подход). Для синтеза энантиомерно чистых тиогликольурилов использовали 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тион **22** и (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевину **1j**.

Все синтезы проводили в условиях, аналогичных разработанным для синтеза 1,4- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов: кипячение реакционных масс в течение 20 мин. в MeCN в присутствии соляной кислоты.

2.3.4.1 Изучение возможности синтеза энантиомерно чистых тиогликольурилов

До наших исследований энантиомерно чистые тиогликольурилы получены не были. Для синтеза энантиомерно чистых тиогликольурилов была осуществлена реакция 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона **22** с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **1j** и получено три тиогликольурила **39-41** (схема 27).

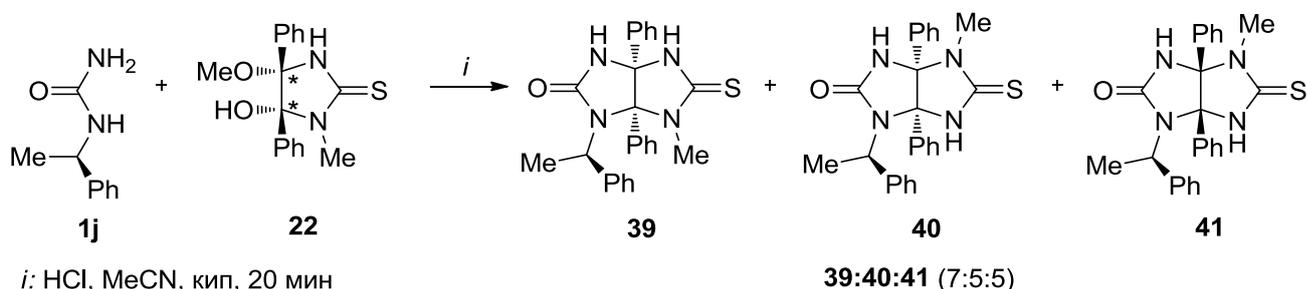


Схема 29

Исходя из нашего опыта работы с 1,6- и 1,4-дизамещенными гликольурилами и по совокупности данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектров упаренной досуха аликвоты реакционной массы, растворенной в DMSO- d_6 , можно сделать вывод о том, что мы получили один из

диастереомеров 1,6-дизамещенного тиогликольурилы **39** - и диастереомеры 1,4-дизамещенных тиогликольурилов **40,41**. С помощью дробной кристаллизации полученные соединения были выделены и на основании данных РСА установлено, что 1,6-дизамещенный тиогликольурил **39** имеет (3*aS*,6*aR*)-конфигурацию мостиковых атомов углерода, $[\alpha]_D^{26} = +16.2$ ($c=0.1$, MeCN), $ee > 99\%$, а диастереомеры 1,4-дизамещенных гликольурилов **40,41** представляют собой сокристаллизат с конфигурацией атомов углерода (3*aS*,6*aS*) **40** и (3*aR*,6*aR*) **41** соответственно (рис. 14).

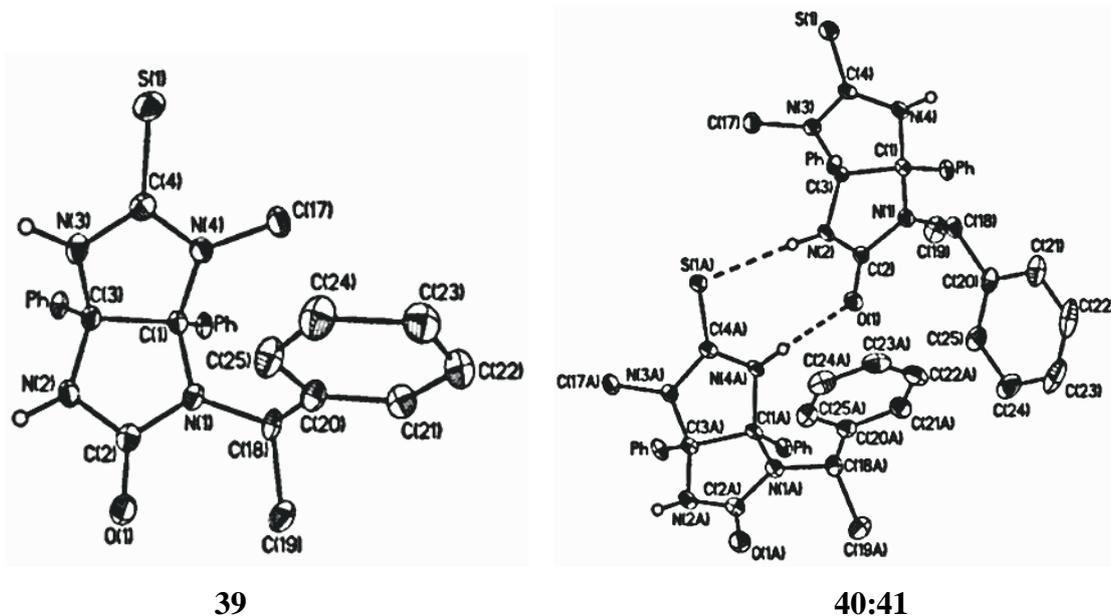


Рис. 14 Общий вид молекулы тиогликольурилы **39** и сокристалла диастереомеров **40** и **41**

С учетом полученных данных РСА нами сделаны отнесения наиболее информативных сигналов протонов Me(CH)- и CH-групп 1.92 (3H, д, $J=7.0$, Me(CH)) (для диастереомера **39**) и 1.54 (3H, д, $J=7.1$, Me(CH)); 1.58 (3H, д, $J=7.2$, Me(CH)) (для диастереомеров **40,41**), CH-группы 4.30 (1H, кв, $J=6.9$, CH) (для диастереомера **39**); 4.18 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 4.38 (1H, кв, $J=7.1$, CH) (для диастереомеров **40,41**). Оценка соотношения интегральных интенсивностей полученных тиогликольурилов показала, что соотношение **39:40:41** составило 7:5:5. Это говорит о том, что изученная реакция протекает диа- и региоселективно с преимущественным образованием (3*aS*,6*aR*)-6-метил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **39**.

Таким образом, в результате изучения реакции 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **1j** получены энантиомерно чистые тиогликольурилы, для которых методом РСА установлена абсолютная конфигурация.

2.4.4.2 Диастерео- и региоселективный синтез 1-алкил(гидроксиалкил)-6-((*R*)-1-фенилэтил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов

Для разработки новых диастереоселективных синтезов гликольурилов нами использованы реакции (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевины **1j** с 1-алкилимидазолонами **3a-d** и имидазооксазолоном **11** (1 подход), а также второй подход, основанный на взаимодействии (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3j** с 1-алкилмочевинами **1a-d** и 1-(2-гидроксиэтил)мочевинной **1g**. Показано, что все изученные реакции протекают диастерео- и региоселективно, количество и соотношение образующихся стереоизомеров различно.

Продуктами диастереоселективной реакции энантиомерно чистой мочевины **1j** и метилимидазолона **3a** являются 1,6- и 1,4-дизамещенные гликольурилы **42a,45a** и **43a,44a** соответственно (схема 30). Определение конфигурации атомов C(3*a*)-C(6*a*) в соединениях **42a-44a** проведено на основании сравнения данных ¹H и ¹³C ЯМР спектров упаренных аликвот реакционных масс с аналогичными сведениями и данными РСА тиогликольурилов **39,40,41**. Из-за смены старшинства заместителей в молекулах гликольурилов **42**, идентичных по строению тиогликольурилу **39**, конфигурация атомов C(3*a*)-C(6*a*) меняется на противоположную: например, строение тиогликольурила **39** с (3*aS*,6*aR*)-конфигурацией атомов углерода аналогично строению гликольурила **42a** с (3*aR*,6*aS*) конфигурацией этих же атомов углерода. Диастереомер **45a** имеет (3*aS*,6*aR*)-конфигурацию атомов углерода на основании комплекса данных ¹H и ¹³C ЯМР спектров. Соотношение интенсивностей сигналов протонов в ¹H ЯМР спектре продуктов **42a:43a:44a:45a** составляет 20:7:7:2, что говорит о преобладании 1,6-дизамещенного диастереомера **42a** (табл. 9, строка 1).

Реакции мочевины **1j** с 1-алкилимидазолонами **3b-d** протекают также диастерео- и региостереоселективно с образованием 1,6-дизамещенных гликольурилов **42b-d** с конфигурацией мостиковых атомов углерода (3*aR*,6*aS*) и 1,4-дизамещенных гликольурилов **43b-d** и **44b-d**. Выходы и соотношения продуктов **42b-d:43b-d:44b-d** представлены в таблице 9 (строки 2-4). Диастереомеры **42b-d** выделены в индивидуальном виде, а 1,4-дизамещенные гликольурилы **43b-d** и **44b-d** кристаллизуются в виде смеси диастереомеров 1:1. Следов 1,6-изомеров аналогичных гликольурилу **45a** с (3*aS*,6*aR*) конфигурацией атомов углерода в ¹H ЯМР спектрах упаренных досуха аликвот реакционных масс обнаружено не было. Следует отметить, что с удлинением алкильной цепи в исходных имидазолонах **3b-d** снижается суммарный выход продуктов **42-44**, а также доля 1,6-дизамещенного гликольурила **42**. Полученные данные говорят о том, что изученные конденсации мочевины **1j** с 1-алкилимидазолонами **3b-d** протекают с высокой диастерео- и региоселективностью с преимущественным образованием энантиомерно чистых 1,6-дизамещенных гликольурилов **42b-d**.

Реакция мочевины **1j** с имидазооксазолоном **11** привела к энантиомерно чистому гликольурилу **42e** с (3*aR*,6*aS*) конфигурацией мостиковых атомов углерода, а также к

симметрично замещенному гликольбурилу **32d**, который, вероятно, образуется из бензила **14** и (1-(2-гидроксиэтил)мочевины **1g**, являющимися продуктами гидролиза соединения **11**.
Стереоизомеров аналогичных **43a-45a** в реакционных массах обнаружено не было.

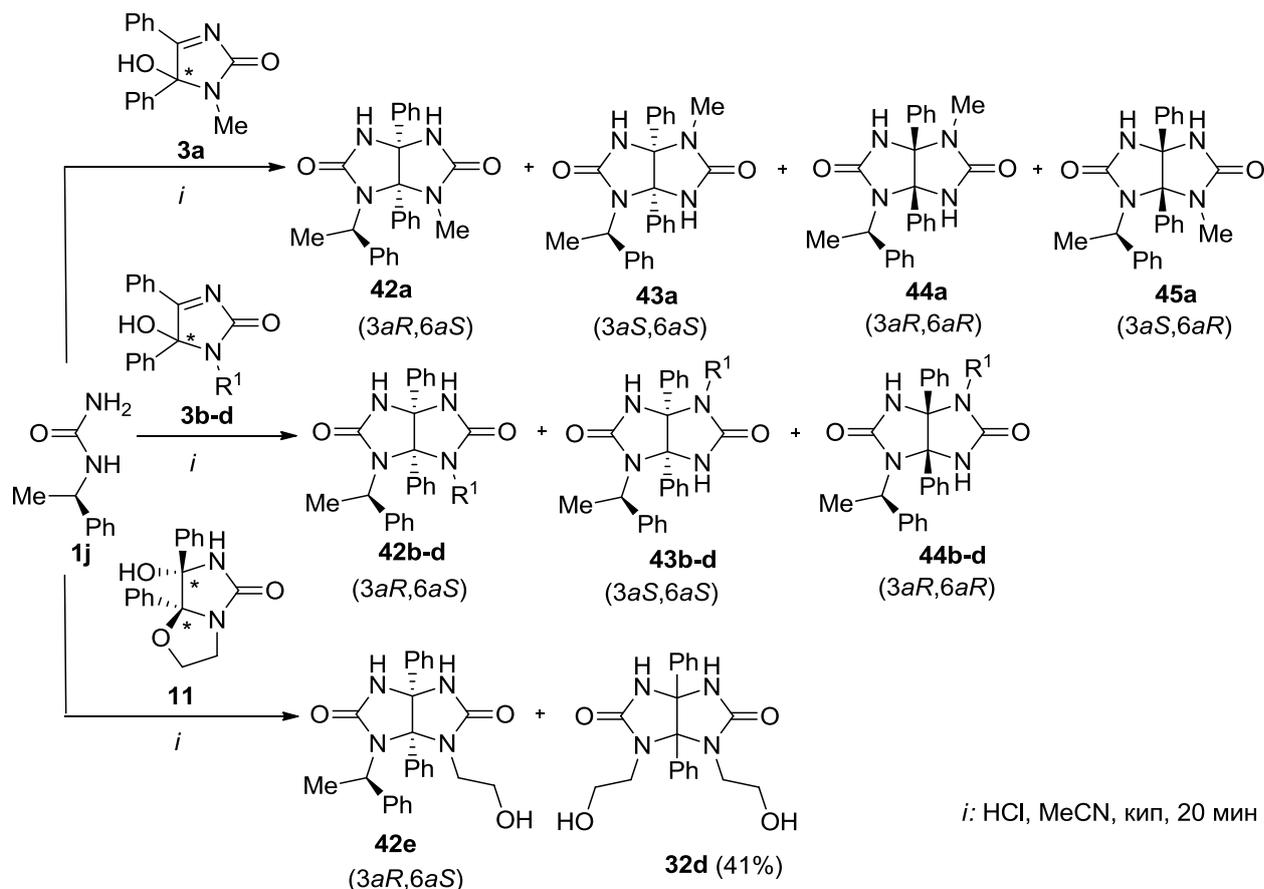


Схема 30

Таблица 9 Выход и соотношение гликольбурилов **42-45**

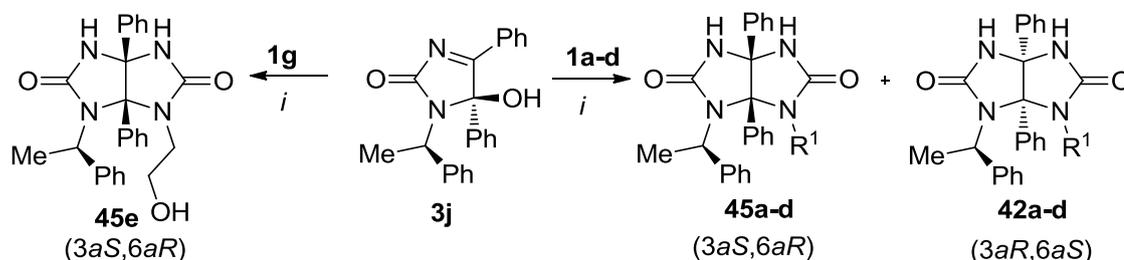
№	Реакция	R ¹	Соотношение				Выход, %
			42 (3aR,6aS)	43 (3aR,6aR)	44 (3aS,6aS)	45 (3aS,6aR)	
1	3a+1j	Me	20 (42a)	7 (43a)	7 (44a)	2 (45a)	85
2	3b+1j	Et	2.6 (42b)	1 (43b)	1 (44b)	-	76
3	3c+1j	Pr	2.1 (42c)	1 (43c)	1 (44c)	-	64
4	3d+1j	Bu	1.6 (42d)	1 (43d)	1 (44d)	-	60
5	11+1j	(CH ₂) ₂ OH	42e	-	-	-	20
6	3j+1a	Me	1 (42a)	-	-	4 (45a)	74
7	3j+1b	Et	1 (42b)	-	-	2.5 (45b)	61
8	3j+1c	Pr	1 (42c)	-	-	1.6 (45c)	56
9	3j+1d	Bu	1 (42d)	-	-	1.5 (45d)	43
10	3j+1g	(CH ₂) ₂ OH	-	-	-	45e	52

Таблица 10 $[\alpha]_D^{20}$ гликольурилов **42-45** ($c=0.2$, DMSO)

42 (3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)	$[\alpha]_D^{20}$	45 (3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)	$[\alpha]_D^{20}$
42a	+41.0	45a	+168.6
42b	+70.6	45b	+176.8
42c	+116.2	45c	+144.0
42d	+241.6	45d	+126.8
42e	+88.4	45e	+96.7

Таким образом, на основе первого подхода был разработан диастеро- и региоселективный синтез энантимерно чистых 1,4- и 1,6-дизамещенных гликольурилов **42-45** с преобладанием 1,6-дизамещенного стереоизомера с (3*aR*,6*aS*) конфигурацией мостиковых атомов углерода.

Используя подход 2, нами были получены другие результаты. Реакции энантимерно чистого имидазолонна **3j** с 1-алкилмочевинами **1a-d** протекают с высокой диастереоселективностью с преимущественным образованием гликольурилов **45a-d** с (3*aS*, 6*aR*) конфигурацией атомов (схема 29, табл. 9, строки 6-9). 1,4-Дизамещенных изомеров **43** и **44** обнаружено не было. Из таблицы видно, что с увеличением длины алкильной цепи в мочевилах **1a-d** снижается общий выход продуктов **42,45**, при этом наблюдается тенденция уменьшения доли 1,6-дизамещенного продукта **45** с (3*aS*,6*aR*) конфигурацией атомов углерода. Взаимодействие имидазолонна **3j** с 1-(2-гидроксиэтил)мочевиной **1g** привело к образованию единственного продукта реакции - (3*aS*,6*aR*)-1-(2-гидроксиэтил)-3*a*,6*a*-дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-диону **45e** (схема 31, табл. 9, строка 10). Стоит отметить, что при использовании смеси диастереомеров **3j,3j'** в реакциях с мочевилами **1a-d,g** мы получили аналогичные результаты.



i: HCl, MeCN, кип, 20 мин

Схема 31

Относительную конфигурацию мостиковых атомов углерода C(3*a*)-C(6*a*) соединений **42a-e**, **45a-e** определяли на основании сравнения сигналов их Me(CH)-групп и Me(CH)-группы тиогликольурилы **39** (абсолютная конфигурация (3*aS*,6*aR*) определена на основании данных РСА стр. 106) в ¹H ЯМР спектрах (рис. 15 и раздел 3). Например, сигнал Me(CH)-группы гликольурилы **42a** находится в области 1.90 м.д. (3H, д, *J*=7.0, Me(CH)), а гликольурилы **45a** - 1.74 м.д. (3H, д, *J*=6.9, Me(CH)), при этом для тиогликольурилы **39** при 1.92 м.д. (3H, д, *J*=7.0, Me(CH)). На основании этого можно сделать вывод, что **42a** имеют конфигурацию атомов углерода C(3*a*)-C(6*a*) (3*aS*,6*aR*) (как и соединения **42b-d**, см. раздел 3), а соединение **45a** - (3*aR*,6*aS*). Сигналы Me(CH)-групп 1,4-дизамещенных гликольурилов **43a-d**,**44a-d** (1.56 м.д. и 1.60 м.д) в ¹H ЯМР спектрах соотносятся с сигналами 1,4-тиогликольурилов **40** и **41** (1.55 м.д. и 1.58 м.д. соответственно).

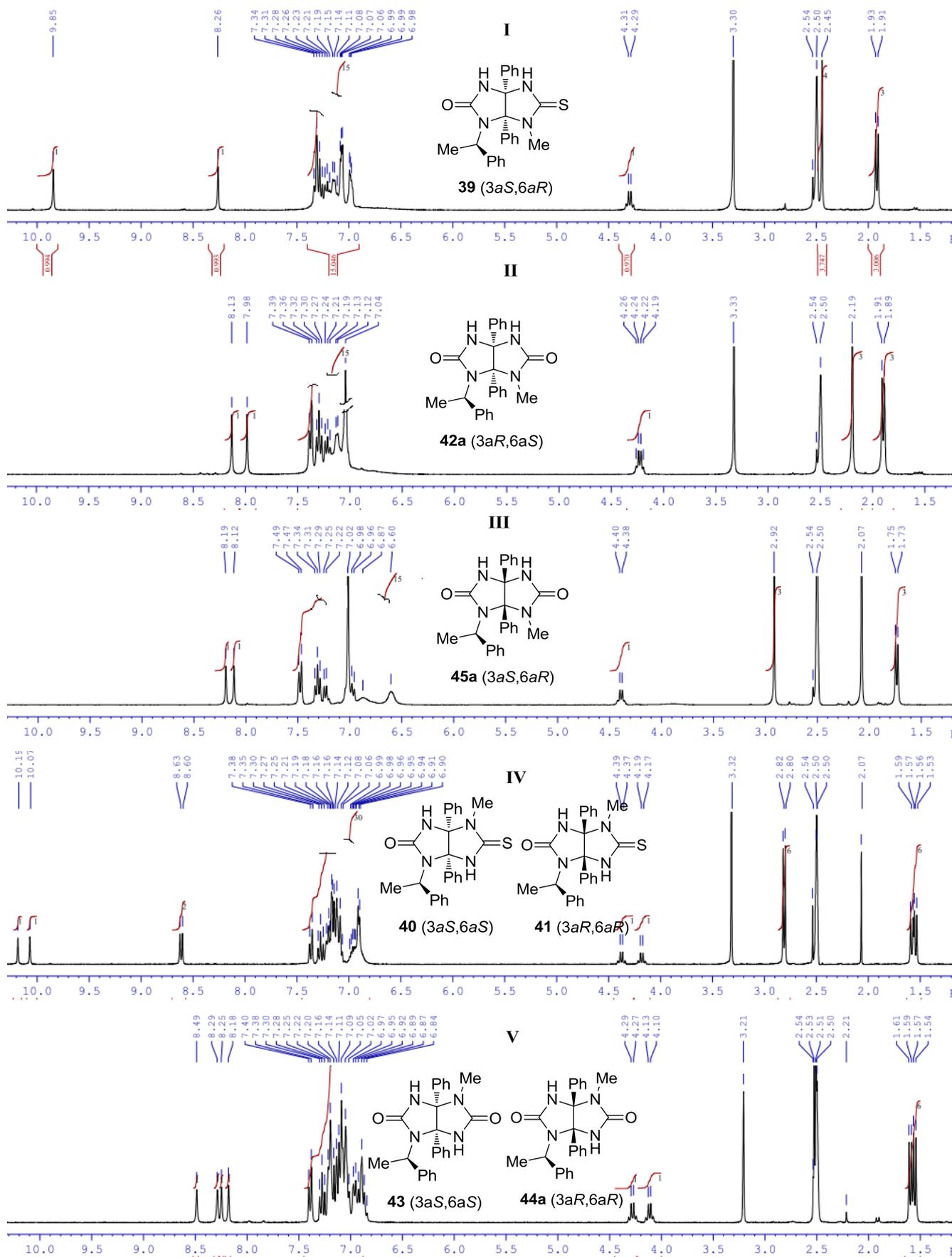


Рис. 15 ^{15}N ЯМР спектры для тиогликольурилов **39** (I), **40,41**(IV) и гликольурилов **42a** (II), **45a** (III), **43,44** (V)

Конфигурация (3*aS*,6*aR*)-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-6-пропилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-диона **45c** доказана методом РСА, группа симметрии P2₁2₁2₁ (рис. 16).

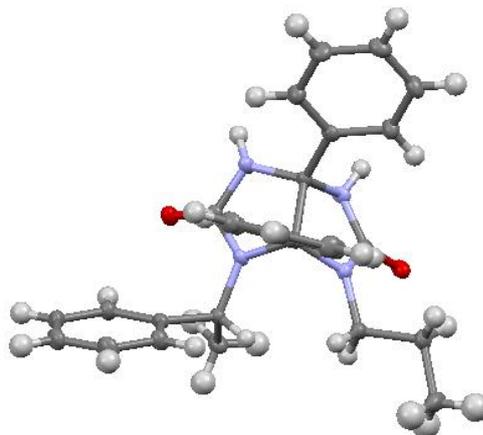


Рис. 16 Общий вид молекулы **45c**

Для объяснения полученных результатов мы предлагаем следующие возможные механизмы реакций (схема 32,33).

Протонирование 1-алкилимидазолонов **3** приводит к образованию катионов **N** и **O** (схема 31). Нуклеофильная атака по катиону **N** может осуществляться с обеих сторон плоскости, приводя к интермедиатам **P** и **Q**. Далее происходит протонирование ОН-группы с последующем отщеплением молекулы H₂O и образованием катионов **R** и **S** соответственно. Однако в катионе **S** возникают стерические препятствия для циклизации, так как Ph-заместители мочевины **1j** и при атоме углерода C(5) имидазолон должны находиться в одной плоскости. Другая картина наблюдается для катиона **R**: Ph-группы мочевины **1j** и при атоме углерода C(5) находятся по разные стороны плоскости цикла, что не препятствует конденсации до гликольурилы **39**.

Атака катиона **O** приводит к равновероятному образованию диастереомеров **T** с последующей циклизацией и образованием гликольурилов **43,44**.

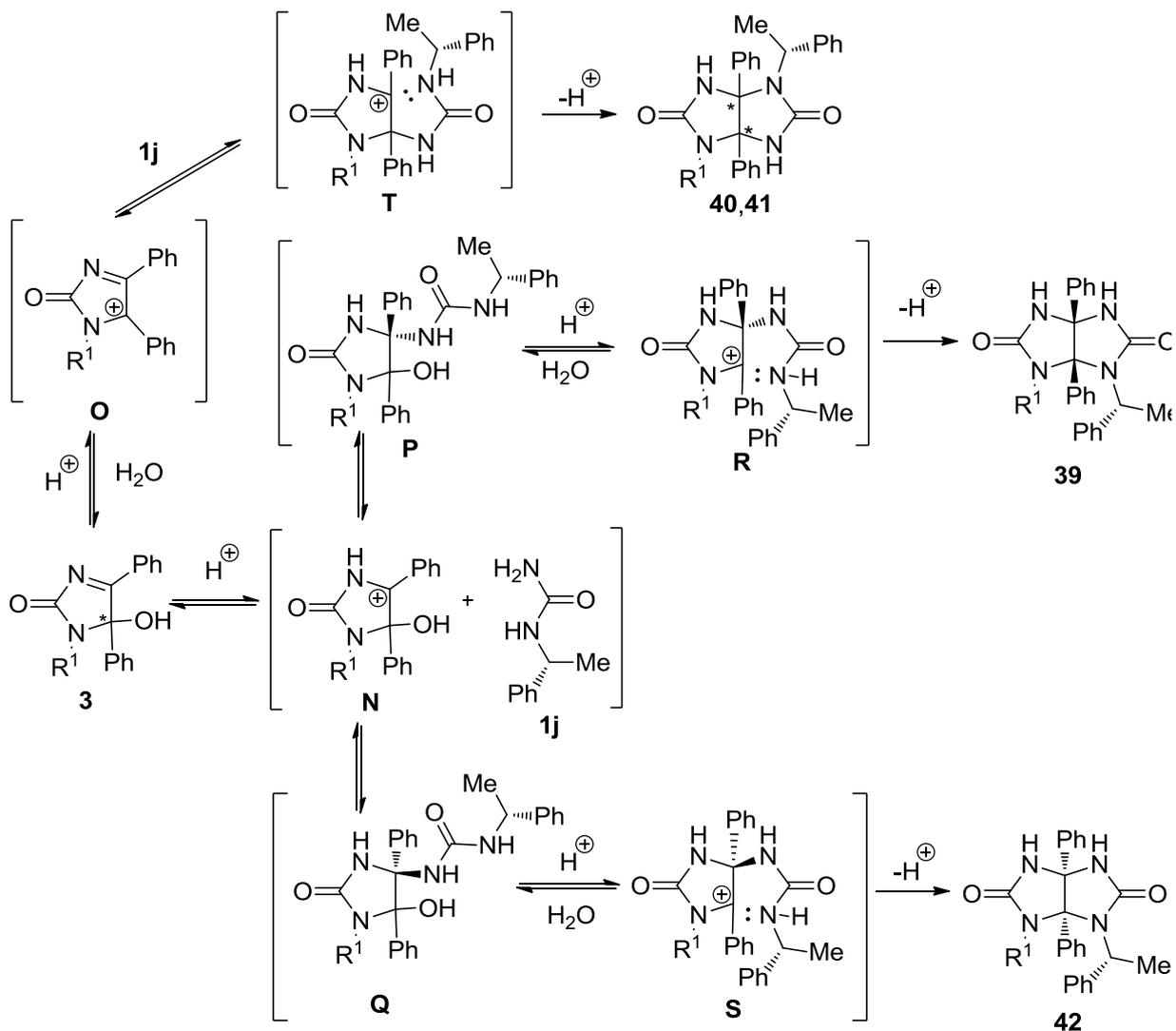


Схема 32

Диастереоселективность реакции энантимерно чистого имидозолонa **3j** с мочевинами **1** может быть объяснена следующим образом (схема 32). На первом этапе происходит протонирование исходного субстрата **3j** и образование катионов **U** и **V**, которые существуют в равновесии. Однако атака нуклеофила по атому углерода C(5) цикла интермедиата **V** осложнена стерическими затруднениями, вызванными наличием объемного фенилэтильного заместителя при атоме азота N(1) цикла. Катион **U** может быть атакован нуклеофилом как со стороны OH-группы (интермедиат **W**), так и с противоположной (интермедиат **X**), при этом образование интермедиата **X** предпочтительнее, так как Ph-группы при атомах углерода C(4) и C(5) располагаются в *транс*-положении. Далее в условиях реакции протонируется OH-группа с отщеплением молекулы H₂O и образованием катионов **Y** (из интермедиата **X**) и **Z** (из интермедиата **W**) соответственно, и за счет внутримолекулярной циклизации образуются гликольурилы **45** и **42** соответственно. Исходя из предложенного механизма, гликольурил **45** должен быть основным продуктом, что хорошо согласуется с экспериментальными данными.

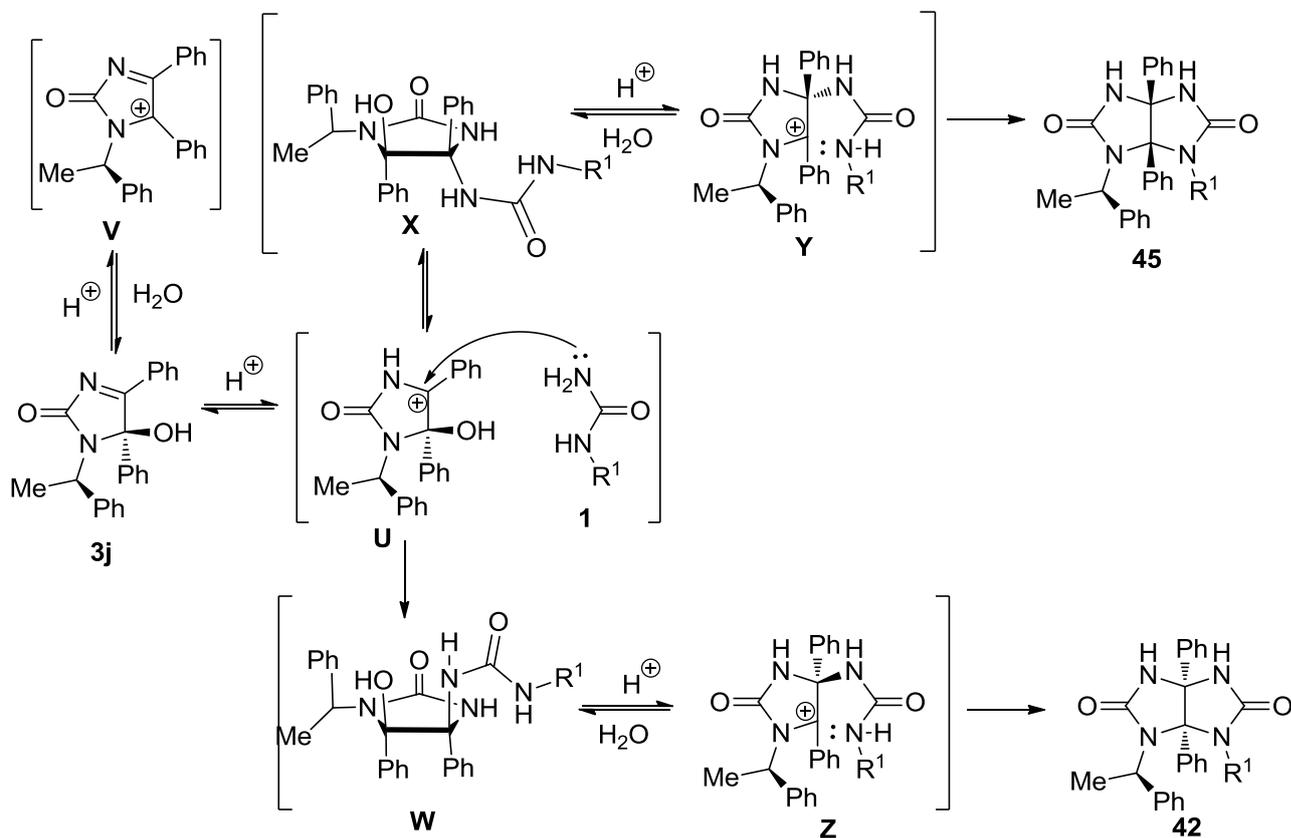


Схема 33

Таким образом, в результате изучения взаимодействия 1-алкилимидазолонов **3a-d** и имидазооксазолон **11** с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **1j** или (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3j** с 1-замещенными мочевиными **1a-d** и **1g** разработаны новые синтезы энантимерно чистых гликольурилов **42-45**. Показано, что все изученные реакции протекают с высокой диастерео- и региоселективностью. В совокупности с результатами диастереоселективной реакции 1-метилимидазолидин-2-тиона **21** с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **1j**, приводящей к получению энантимерно чистых тиогликольурилов, для которых методом РСА установлена абсолютная конфигурация мостиковых атомов углерода, в сравнении с данными ^1H и ^{13}C -спектроскопии тиогликольурилов **39-41** и гликольурилов **42-45** определена относительная конфигурация мостиковых атомов углерода в энантимерно чистых гликольурилах. Предложены механизмы диастерео- и региоселективного образования 1,6-дизамещенных тиогликольурилов и гликольурилов.

С целью расширения возможностей использования имидазолонов **3** мы развивали еще одно новое направление диссертационной работы – синтез гетероаналогов гликольурилов. Для этого изучили реакции имидазолонов **3** с KSCN в присутствии AcOH.

2.5 Новый метод синтеза 4-замещенных 3a,6a-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов

представлены в литературе только отдельными примерами (схема 34) [131-133]. Формирование молекулы имидазотиазолов осуществляется несколькими способами: конденсацией 4,5-дигидроимидазолидин-2-она (ДГИ) **50** с тиомочевинной **29** или пивалоилированием 3,4,7,8-тетраметил-2,5-дитиогликольурила **51a**. Первым методом синтезировано соединение **46a** (выход 90%), нитрованием которого получают **46b** [131]. На основе второго способа было осуществлено получение соединений **47a,b,51b,c** [132]. Выход **47a** составляет 4%, **47b** - 16%. Синтез соединения **49** на основе 2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазола **48** [133]. Соединения **46a,b** являются взрывчатыми веществами, полезные свойства других не известны. Однако фрагменты имидазолидин-2-онов и тиазола входят в состав молекул гетероциклических соединений (рис.16), проявляющих различную биологическую и фармакологическую активности [134-139]. Поэтому синтез гетероциклов, содержащих в одной молекуле эти фрагменты, представляет как синтетический, так и практический интерес.

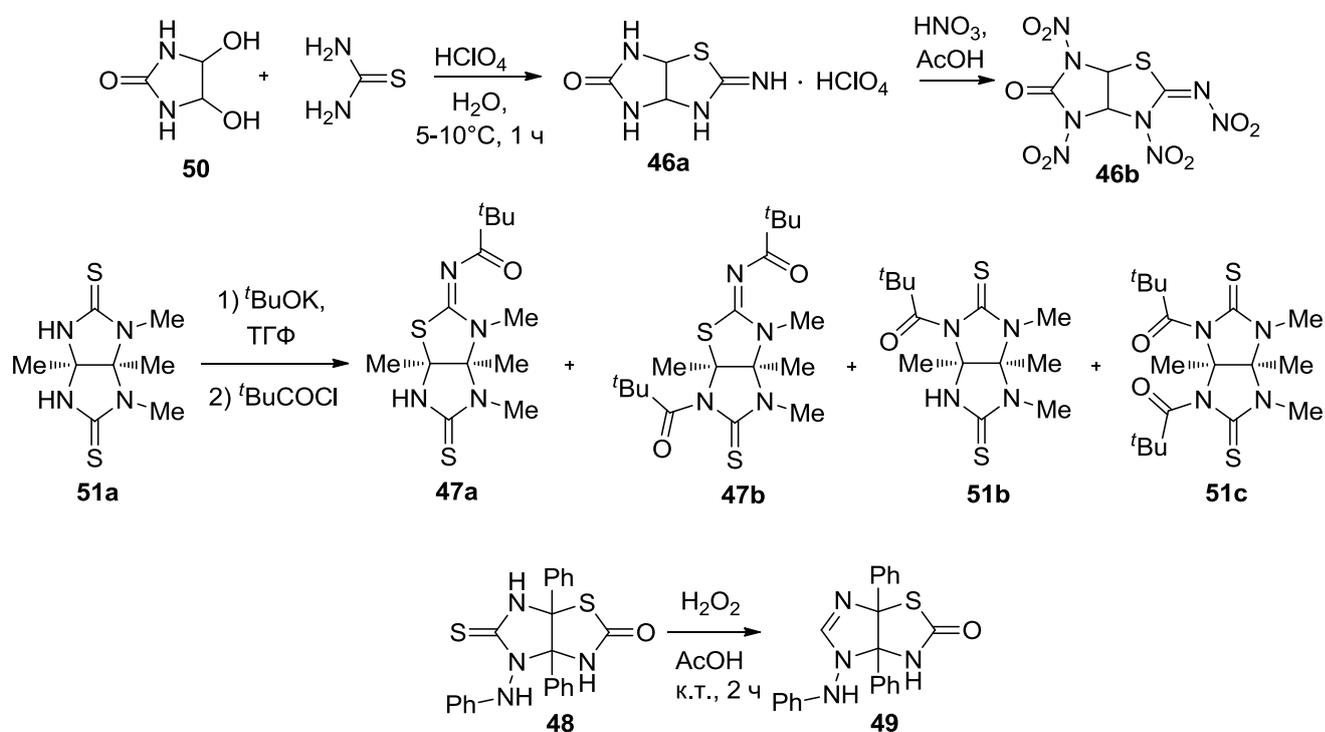


Схема 34



Рис. 16 Известные биологически и фармакологически активные молекулы, содержащие фрагменты имидазолидин-2-онов и тиазолов

Для разработки оригинального способа синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов) **52a-i** нами впервые исследованы конденсации имидазолонов **3a-i,k** с KSCN в присутствии AcOH.

Идея проведения таких реакций вытекает из осуществленного недавно в нашей лаборатории получения имидазооксазолонов **53a-c** на основе простых реакций 1,3-диалкил-4,5-дигидрокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тионов(-онов) (ДГИТ **54a,b** и ДГИ **55**) с KSCN и AcOH (схема 35) [140].

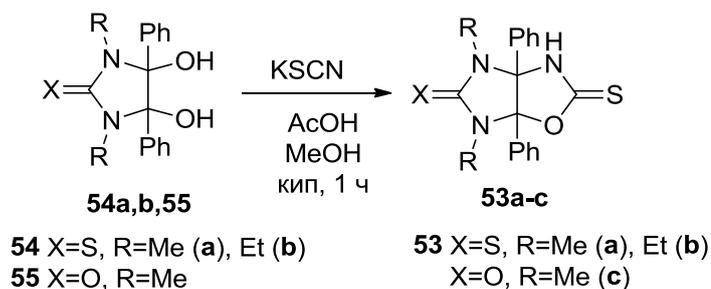


Схема 35

Мы использовали в подобных реакциях имидазолы **3a-i,k**. На примере 1-метил-5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3a** разрабатывалась методика получения имидазотиазола **52a**. Установлено, что в условиях образования имидазооксазолонов **53a-c** реакция имидазолы **3a** с KSCN в присутствии AcOH протекает с образованием имидазотиазола **52a** (35%) и 1-метил-5-метокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **9b** (60%) (схема 36, таблица 10, строка 1). Полученный результат объясняется тем, что, по-видимому, на первом этапе реакции в MeOH образуется метиловый эфир **9b**, который и вступает во взаимодействие с KSCN. Это подтверждено нами при получении имидазотиазола **52a** с выходом 89% конденсацией метилового эфира **9b** [105] с KSCN в тех же условиях (схема 36, таблица 10, строка 4). Показано, что в MeOH полная конверсия соединения **3a** и **9b** в имидазотиазол **52a** достигается только за 5 ч (таблица 5, строки 2,4).

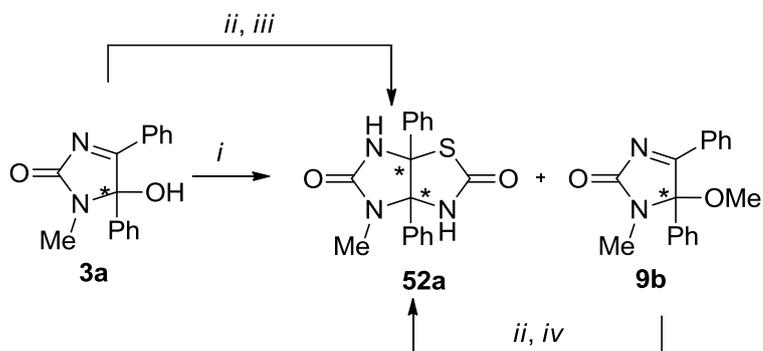


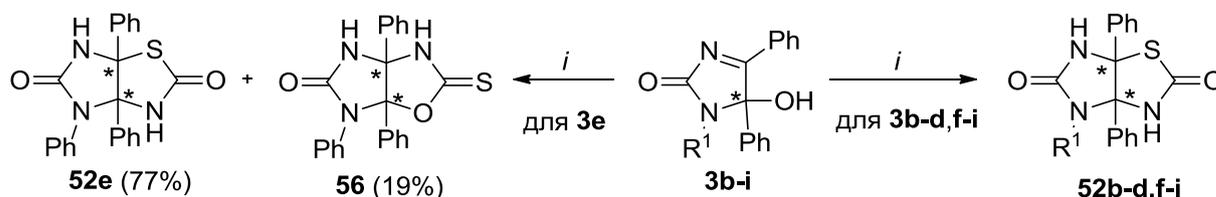
Схема 36

Таблица 10 Оптимизация условий реакции синтеза имидазотиазола **52a**

№	Исходное соединение	Условия реакции	Продукт	Выход, %
1	3a	<i>i</i> : MeOH, KSCN, AcOH, кип., 1 ч	9b и 52a	35 (52a) и 60 (9b)
2	3a	<i>ii</i> : MeOH, KSCN, AcOH, кип., 5 ч	52a	85
3	3a	<i>iii</i> : MeCN, KSCN, AcOH, кип., 1 ч	52a	92
4	9b	<i>ii</i> : MeOH, KSCN, AcOH, кип., 5 ч	52a	89
5	9b	<i>iv</i> : MeCN, KSCN, AcOH, кип., 2 ч	52a	90

Для разработки более эффективной методики синтеза имидазотиазола **52a** вместо MeOH мы использовали MeCN. Это позволило уменьшить продолжительность реакции имидазолон **3a** с KSCN с 5 ч до 1 ч и увеличить выход имидазотиазола **52a** с 85% до 92% (схема 36, таблица 10, строки 2,3). При получении имидазотиазола **7a** с выходом 90% конденсацией **16** с KSCN в MeCN необходимо кипятить реакционную массу 2 ч. (схема 36, таблица 10, строка 5). Это объясняется тем, что 1-метил-5-метокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он **9b** менее реакционноспособный, чем имидазолон **3a**, поэтому целесообразнее использовать имидазолон **3a**.

Полученные результаты мы распространили на другие реакции имидазолонов **3b-i,k** с KSCN в присутствии AcOH в MeCN (схема 37, таблица 11, строки 1-8). Было показано, что взаимодействие имидазолонов **3b-i** с KSCN также протекает с высокой селективностью и приводит к имидазотиазолам **52b-i**. Интересно, что при использовании имидазолон **3e** с фенильным заместителем при атоме азота в аналогичных реакциях были выделены два соединения: мажорный имидазотиазол **52e** и минорный имидазооксазолтион **56** (таблица 11, строка 4). По-видимому, такой результат связан с электронными эффектами, возникающими из-за особенностей строения имидазолон **3e**. В остальных реакциях подобные имидазооксазолтионы **56** в спектрах ¹H ЯМР упаренных досуха реакционных масс обнаружены не были.



i: KSCN, AcOH, MeCN, кип, 1 ч

Схема 37

Таблица 11 Выход имидазотиазолов **52b-i,k,k'** и имидазооксазолтиона **56**

№	R ¹ (имидазолон 3)	Продукт	Выход, %
1	Et (3b)	52b	74
2	Pr (3c)	52c	88
3	Bu (3d)	52d	90
4	Ph (3e)	52e+56	77 (52e) и 19 (56)
5	Bn (3f)	52f	85
6	(CH ₂) ₂ OAc (3g)	52g	53
7	(CH ₂) ₂ OAc (3h)	52h	57
8	(CH ₂) ₂ OAc (3i)	52i	79
9	(<i>S</i>)-CH(Me)Ph (3k)	52k:52k' (1:1)	79 (52k+52k')

Структура соединений **52a-i,56** была подтверждена данными ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а для соединений **52c-e** и имидазооксазолтиона **56** методом PCA (рис. 17). Об особенностях супрамолекулярной организации этих соединений рассказано подробнее в разделе 2.6.

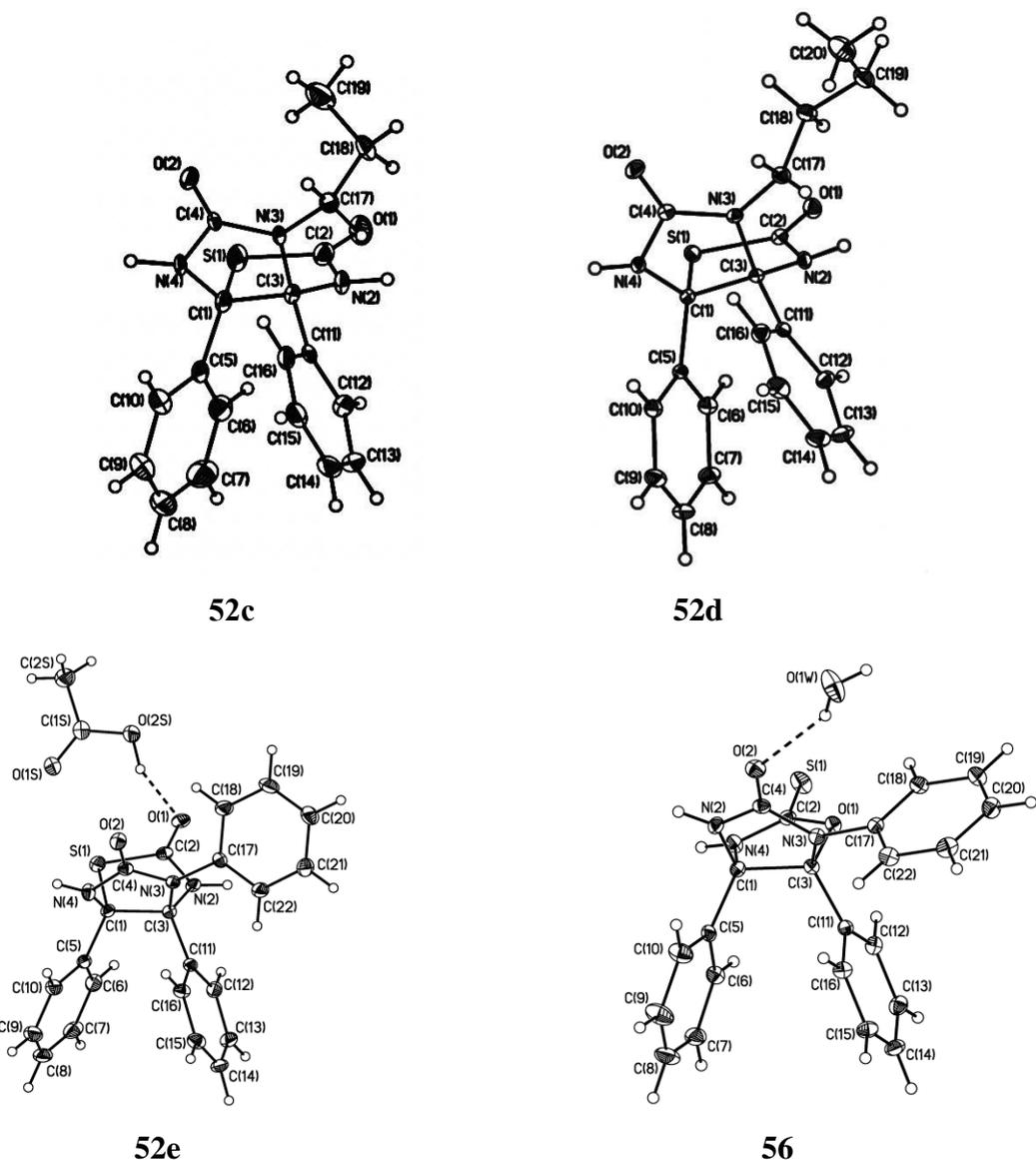
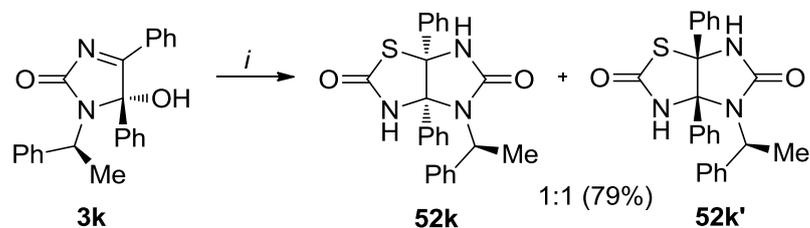


Рис. 17 Общий вид молекул **52c-e,56**

Для получения энантиомерно чистых имидазотиазолов **52** в реакцию с KSCN мы ввели энантиомерно чистый имидазолон **3k** (схема 38). Оказалось, что это взаимодействие приводит к образованию диастереомеров **52k** и **52k'**, которые образуются в соотношении 1:1 по данным ^1H ЯМР спектроскопии. Строение полученных соединений **52k** и **52k'** было подтверждено методом РСА и показано, что они представляют собой сокристаллизат состава 1:1 (группа симметрии $P2_1$) (рис 18).



i: KSCN, AcOH, MeCN, кип, 1 ч

Схема 38

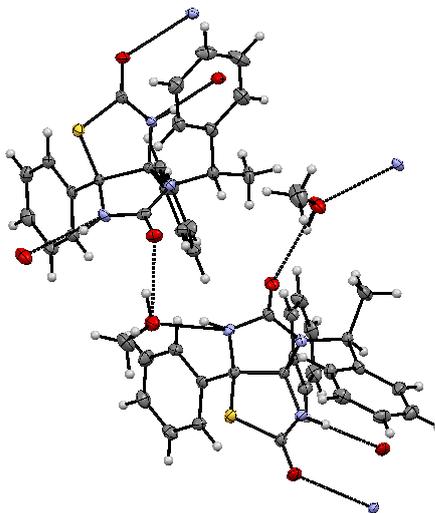
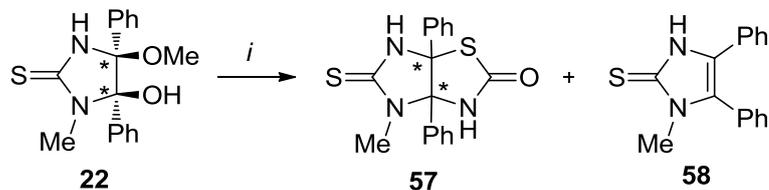


Рис. 18 Общий вид молекул **52k** и **52k'**

При введении в аналогичное превращение 1-метилимидазолидин-2-тиона **22** установлено, что помимо ожидаемого имидазотиазола **57** образуется 1-метил-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-тион **58** (схема 39). Очевидно, что образование продукта **58** происходит за счет частичного восстановления 1-метилимидазолидин-2-тиона **22**, в котором сера проявляет восстановительные свойства.



i: KSCN, AcOH, MeCN, кип, 1 ч

Схема 39

Исходя из полученных результатов, можно предположить механизм образования имидазотиазолов **52a-i** и имидазотиазолидиона **56** (схема 40). Протонирование имидазолонов **3** в условиях реакции приводит к образованию катионов **AA** и **AB**. Атака катионов типа **AA** NCS-анионом как *N*-нуклеофилом приводит к интермедиатам **AC**. Далее происходит

присоединение молекулы H_2O по $\text{C}=\text{N}$ -связи изотиоциановой группы с образованием тиокарбаматов **AD** и дальнейшей циклизацией в имидазотиазолы **52**. В другом случае при атаке катиона **AB** NCS-анионом образуется интермедиат **AE**, в котором OH- и NCS-группы располагаются по одну сторону плоскости имидазолидинового кольца. Циклизация интермедиата **AE** приводит к имидазооксазолтиону **56**. Кипячение имидазооксазолтиона **56** в условиях реакции не привело к образованию имидазотиазола **52e**, что превращений по типу перегруппировки Димрота не происходит.

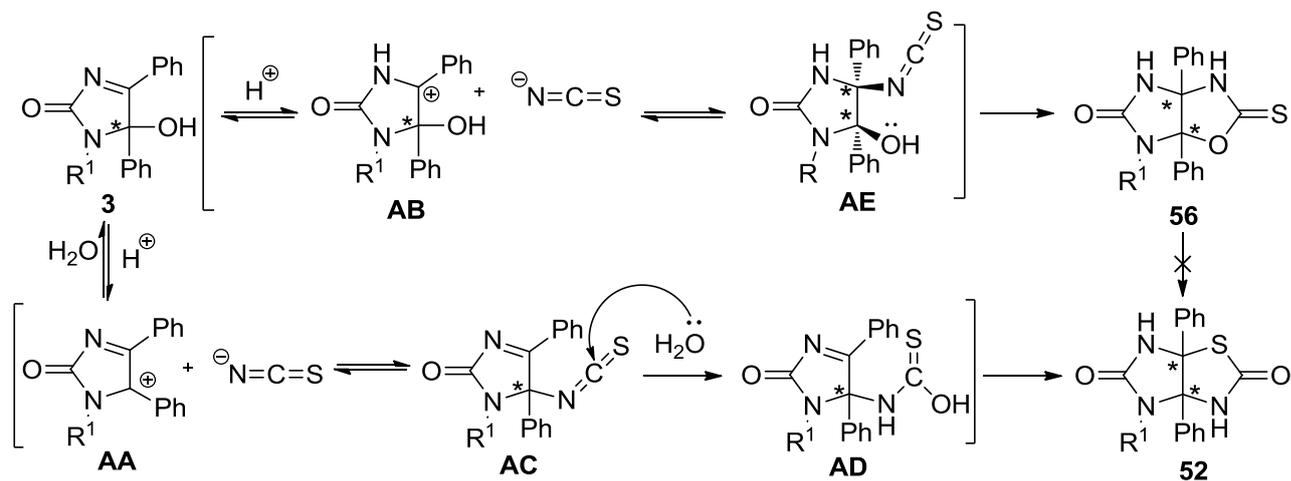


Схема 40

Подтверждение нашим предположениям мы нашли в реакции 1-метилимидазолидин-2-тиона **22** с изопропанолом, где был выделен сокристаллизат **59+60**, в котором наблюдается как продукт присоединения пропанола (4*S**,5*R**)-5-гидрокси-4-изопропокси-1-метил-4,5-дифенилимидазолидин-2-тион **59**, так и продукт замещения OH-группы 5-изопропокси-1-метил-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-тион **60** (схема 41, рис. 19).

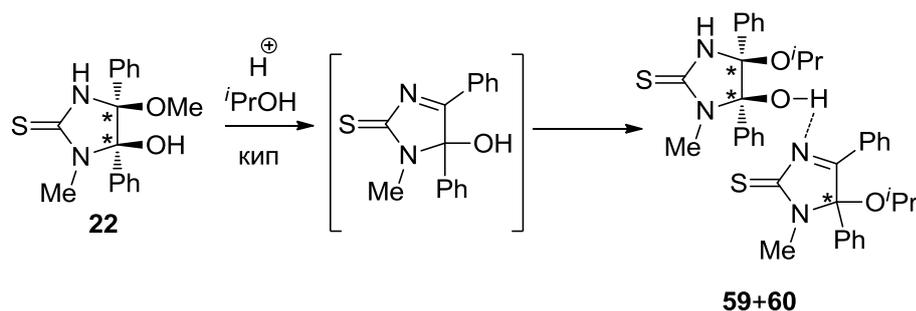


Схема 41

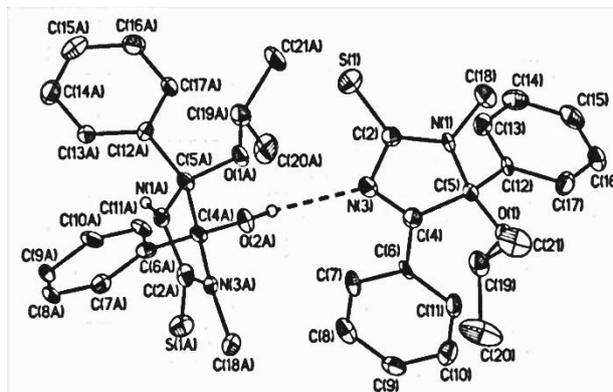


Рис. 19 Общий вид молекул **59** и **60**

Таким образом, в результате исследования новых реакций имидазолонов с KSCN и AcOH в MeCN разработан новый общий высоко селективный метод получения недоступных ранее имидазотиазолов. Предложен механизм их образования.

В целом, в результате выполнения работы впервые проведено подробное изучение конденсации 1-замещенных имидазолонов (в том числе энантимерно чистых), имидазооксазолон, производных имидазооксазинона и имидазооксазепинона, трицикла 20 и 1-метилимидазолидин-2-тиона с широким кругом мочевины (в том числе энантимерно чистыми) и тиомочевин и на их основе разработаны общие методы получения широкого круга 1-моно- и 1,6-дизамещенных гликольурилов и тиогликольурилов (в том числе энантимерно чистых). Впервые были изучены взаимодействия 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH и разработан оригинальный метод получения новых производных имидазотиазолов и имидазооксазолов.

2.6 Супрамолекулярная организация синтезированных соединений в кристалле

В основе образования кристалла лежат процессы молекулярного распознавания и самоорганизации. Их изучение процессов является одной из задач супрамолекулярной химии. Для самосборки и самоорганизации требуются молекулярные компоненты, содержащие два (или более) центра взаимодействия, способные вследствие этого к образованию множественных связей [124]. 1,4- и 1,6-Дизамещенные гликольурилы и их гетероаналоги, соержащие в своих молекулах доноры и акцепторы водородной связи (N-H- и C=O-группы), способны образовывать супрамолекулярные ансамбли и супермолекулы различной сложности, поэтому они являются перспективными объектами супрамолекулярной химии, в частности инженерии кристаллов. В связи с этим для

гликольурилов исследуются процессы их кристаллизации, и методом РСА изучается супрамолекулярная организация в кристалле [141-143].

В работе [141] была рассмотрена супрамолекулярная организация трех ахиральных 1,6-дизамещенных гликольурилов **61a-c**, которые в кристалле образуют ленты посредством водородных связей C=O...H-N (рис. 20).

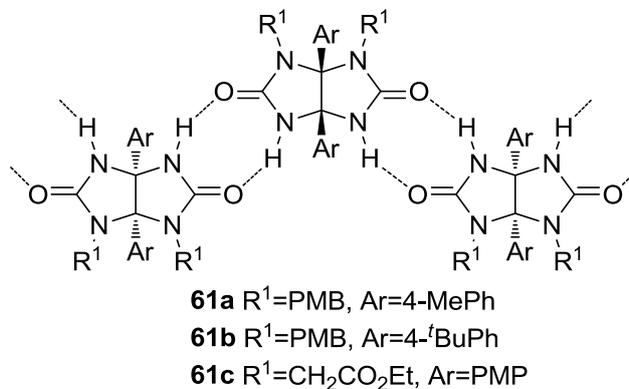


Рис. 20 Схематичное изображение лент

Рассмотренные молекулы **61a-c** в кристалле становятся хиральными за счет деформации пятичленных циклов относительно связи C(3a)-C(6a). Установлено, что величина двугранного угла составляет 27.3°, 25.7° и 28.9°, соответственно (рис. 21). Интересной особенностью является то, что ленты состоят лишь из одного энантиомера 1,6-дизамещенного гликольурила. Скрученная конформация гликольурилов была исследована с помощью теории функционала плотности. Используя гликольурил **61a** в качестве примера, была проведена геометрическая оптимизация методом B3LYP в базисе 6-31G** на серии конформеров **61a** с изменением двугранного угла от 0° до 40°, в то время как остальные связи не затрагивались. Вычисления показали энергетический минимум при угле в 22°, а энергия данной структуры на 1.4 ккал/моль ниже, чем у нескрученного конформера.

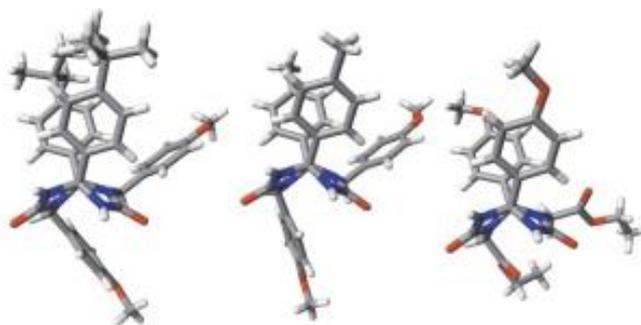


Рис. 21 Каркасное изображение гликольурилов **61** с деформированным расположением пятичленных колец относительно C(3a)-C(6a) связи

В работе [144] сообщается, что производные гликольурилов **61d** и **62a** в кристалле образуют ленты посредством водородных связей за счет процессов гетерохирального

распознавания (рис. 22). Двугранный угол, образованный *imco*-углеродными атомами фенильных колец и мостиковыми атомами углерода в гликольурилах **61d** и **62a** составляет 28.7° и 14.4°, соответственно. Соединение **61d** представляет собой более скрученную структуру, чем гликольурил **62a**.

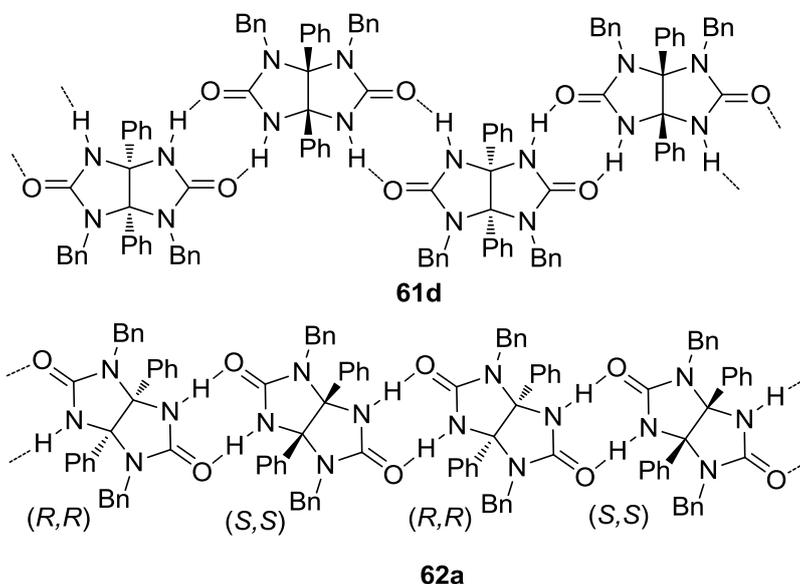


Рис. 22 Схематичное изображение супрамолекулярных лент **61d** и **62a**, полученное на основании данных РСА

Молекула гликольурила **61d** является ахиральной и дает centrosymmetric кристаллы, его мочевинные фрагменты энантиотопны. Поэтому самоорганизация гликольурила **61d** теоретически может приводить к двум димерным агрегатам **AF** и **AG** (рис. 23). В димере **AF** все фенильные группы при мостиковых атомах углерода лежат по одну сторону плоскости гликольурилов. В димере **AG** фенильные группы при C(3a)- и C(6a) одного гликольурила лежат по одну сторону, а в другом гликольуриле – по другую. В каждом случае димеризация происходит за счет двух O··H-N водородных связей с образованием R₂²(8) водородно-связанного мотива, который обычно наблюдается в кристаллической структуре амидов.

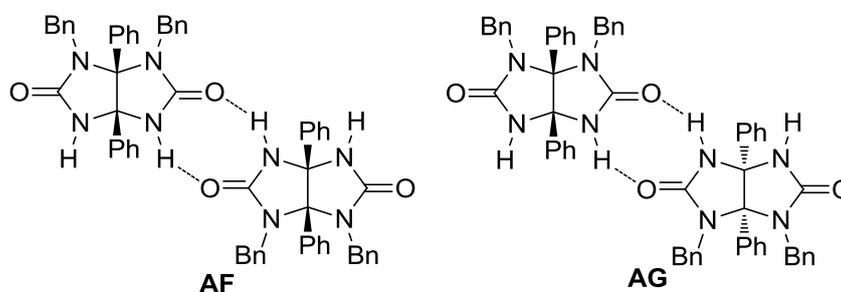


Рис. 23 Схематичное изображение димерных агрегатов **AF** и **AG**

Действительно же в кристалле молекулы **61d** наблюдается олигомеризация **AG**-форм с образованием лент.

Агрегация соединения **62a** может осуществляться за счет процессов гомохирального или гетерохирального распознавания. На практике наблюдалось образование водородно-связанных лент посредством гетерохирального распознавания, причем каждая молекула (*R,R*)-**62a** связана исключительно с молекулой (*S,S*)-**62a**, образуя $R_2^2(8)$ водородно-связанный мотив.

Хиральный 1,4-диэтилгликольурил **62b** образует конгломерат (пространственная группа $P4_12_12_1$), то есть самопроизвольно делится на энантиомеры при кристаллизации из воды [142]. Из рацемического раствора образуются нецентросимметричные кристаллы энантиомерных лево- и правовращающихся образцов. В кристалле молекулы **62b** объединены в спиральные цепи, причем каждая молекула участвует в двух спиральных цепях, что приводит к образованию трехмерной сетки (рис. 24) [145].

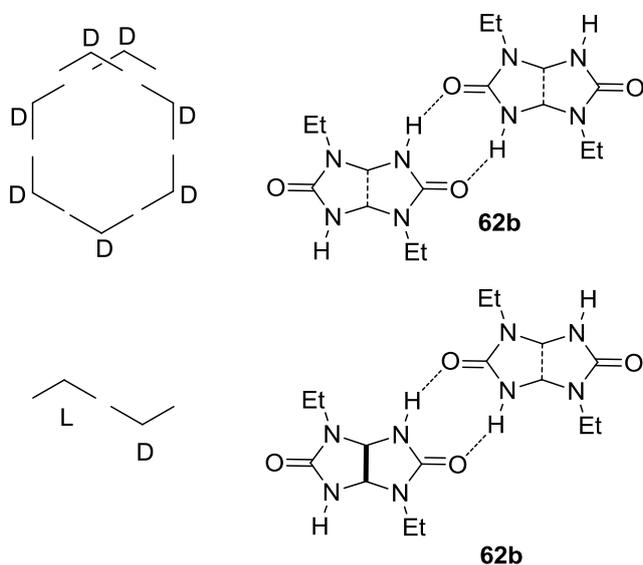


Рис. 24 Схематичное изображение гликольурила **62b** в кристалле

Анализ кристаллической упаковки показал, что молекулы гликольурила **62c** посредством водородных связей $N-H \cdots C=O$ образуют гомохиральный трехмерный каркас [143]. Подобно **62c**, ахиральный моногидрат **61e** кристаллизуется в хиральной пространственной группе $P2_12_12_1$. Соединения **62c** и **61e**, которые индивидуально кристаллизуются в хиральной пространственной группе, образуют центросимметричный сокристаллизат. Основная структура агрегата **62c+61e** представляет собой гетерохиральный тетрамер, в котором энантиомеры **62c** не соединены (рис. 25). Две сольватированные молекулы воды в структуре **62c+61e** играют разные роли: одна молекула связывает **62c** и **61e**, а другая – объединяет тетрамеры в гетерохиральные зигзагообразные цепочки. Связующие сольватированные молекулы воды объединяют эти цепочки в трехмерный каркас.

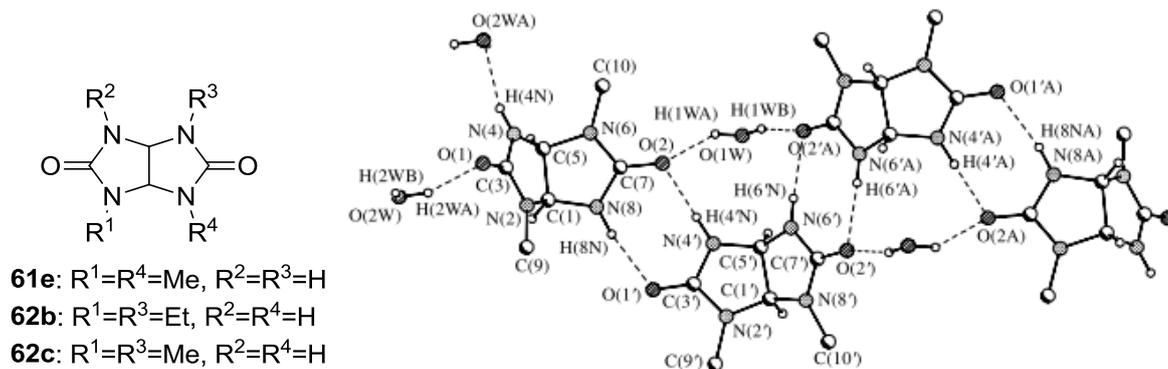


Рис. 25 Гликольурилы **61e,62b,c** и структура агрегата **62c+61e**

С целью накопления сведений о супрамолекулярной организации гликольурилов в кристалле, нами изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений в различных растворителях: *i*PrOH, MeOH, MeCN, HCO₂H и AcOH, и исследованы кристаллы, удовлетворяющие требованиям РСА следующих соединений: имидазолонов **3a,b; 32d,f; 36a-e,h; 37d,j; 38a,b,d,e, 52c-e**

2.6.1 Особенности супрамолекулярной организации имидазолонов

Среди исходных соединений выявлены кристаллы имидазолонов **3a,b** (MeCN), для которых проведен анализ их супрамолекулярной организации. Установлено, что соединения **3a** и **3b** изоструктурны и кристаллизуются в нецетросимметрично пространственной группе (P-42₁c); их молекулярная геометрия и супрамолекулярные паттерны очень похожи. В обоих случаях имидазолоновый цикл плоский с выходом атомов из среднеквадратичной плоскости, не превышающим 0.01(1) Å, угол между главной плоскостью и фенильным заместителем у атома углерода C(5) цикла составляет 9.4(1) – 11.9(1) и торсионный угол C(6)C(4)C(5)C(12) характеризуется взаимным расположением двух фенильных заместителей и составляет 63.4(3) – 68.70(18)°. В кристаллах молекулы имидазолонов связаны O–H[⋯]O водородными связями (O[⋯]O 2.6706(16) – 2.701(2) Å, ОНО 164(1) – 175(1)°) в водородносвязанные тетрамерные циклы.

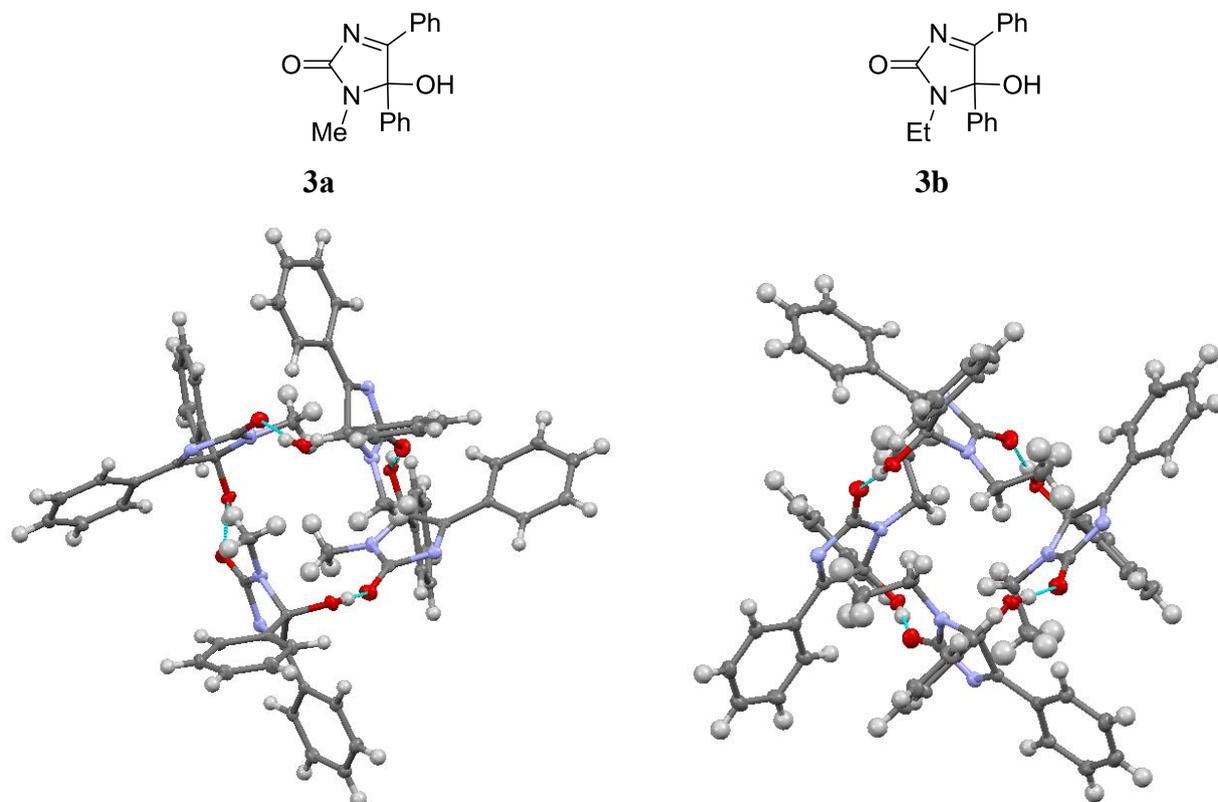


Рис. 27 Особенности супрамолекулярной имидазолонов **3a** и **3b**

2.6.2 Особенности супрамолекулярной организации *3a,6a*-дифенил-1-этил-гликольурилы

Мы впервые получили кристаллы одного из представителей 1-монозамещенных дифенилгликольурилов и изучили супрамолекулярную организацию в кристалле *3a,6a*-дифенил-1-этилгликольурилы **24b** методом РСА и установили, что в кристаллах происходит образование слоев в результате водородных связей между NH- и C=O- группами с образованием $R_2^2(8)$ водородно-связанного мотива (рис. 28). Молекулы выстраиваются в цепочки по типу «голова к хвосту». В состав ленты входят 2 энантиомера соединения **24b**. Пространственная группа $P2_1/c$.

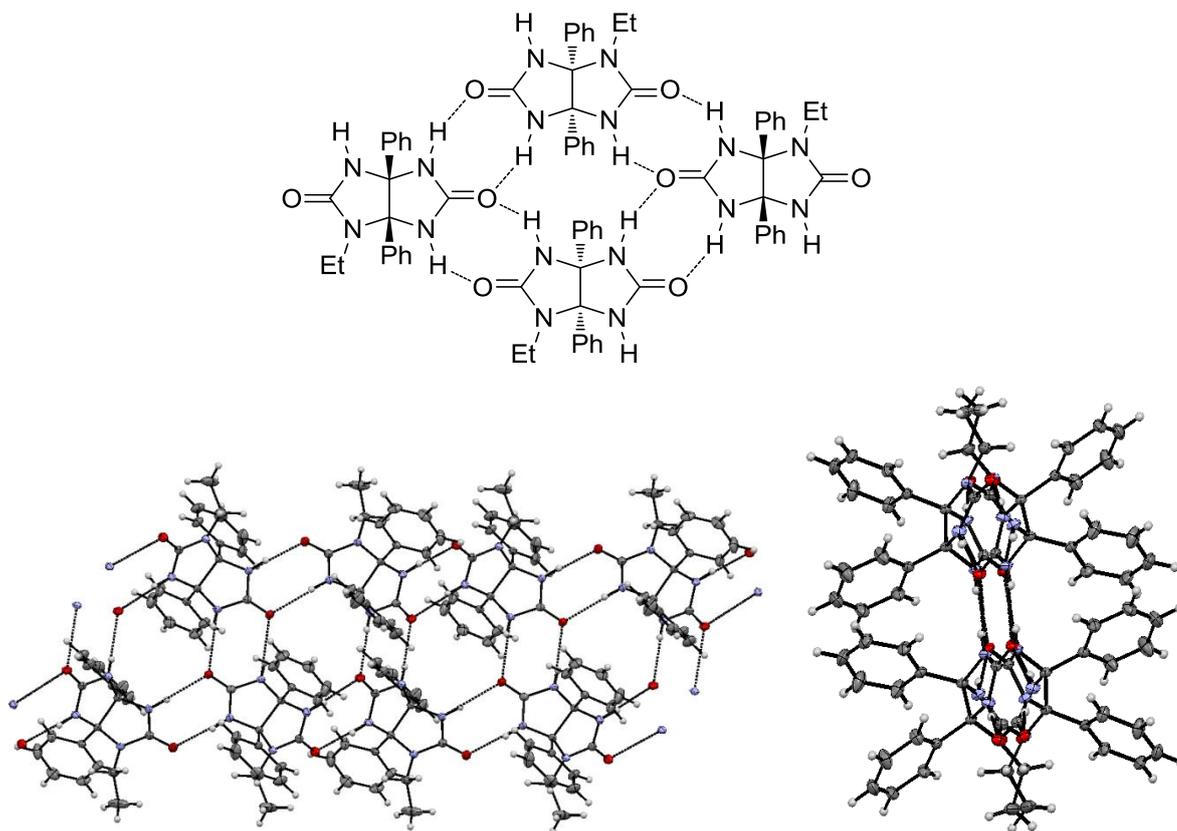


Рис. 28 Особенности супрамолекулярной 3*a*,6*a*-дифенил-1-этил гликольурила 24*b*

2.6.3 Особенности супрамолекулярной организации 1,6-ди(гидроксиалкил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов

Мы изучили супрамолекулярную организацию в кристалле новых представителей 1,6-ди(гидроксиалкил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов.

Гликольурилы **32d,f** кристаллизуются в виде *R,S*-изомеров (2 энантиомеров) (пространственная группа $P2_1/n$ и $P-1$; рис. 29,30) с похожими геометрическими параметрами, ожидаемыми для таких $(CH_2)_nOH$ групп. Оба характеризуются цисоидным расположением фенильных заместителей (угол $C(5)C(1)C(3)C(11)$ составляет $18.9(1) - 25.3(1)^\circ$); конформация имидазольного фрагмента – конверт (с атомом $C(3)$, отклоняющимся на $0.31(1) - 0.39(1)$ Å, и угол между основными плоскостями составляет $107.8(1) - 112.4(1)^\circ$), и цисоидное расположение гидроксиалкильных групп (соответствующий псевдоторсионный угол $CNNC$ составляет $7.9(1) - 15.2(1)^\circ$). Однако, последние группы имеют различную конформацию: обе *анти*- в **32d**, но в *гош-анти* и *гош-гош* в **32f**. *Гош-гош*-конформация второй гидроксипропильной цепи в **32f** стабилизирована за счет внутримолекулярной водородной связи с одной из $C=O$ групп ($O \cdots O$ 2.6912(12) Å, $OH \cdots O$ $170(1)^\circ$; рис. 29).

В связи с такими отличиями, молекулы **32d** и **32f** имеют различную кристаллическую упаковку. В **32d** межмолекулярные $N-H \cdots O$ (гидроксил) связи ($N \cdots O$ 2.851(2) и 2.877(2) Å, NHO

168(1) и 175(1)°) объединяют молекулы гликольурилов в хиральные ленты, которые объединены вместе O-H...O=C связями (O...O 2.659(2) и 2.771(2) Å, ОНО 159(1) и 166(1)°) так же, как centrosymmetric димеры соседних из различных лент (рис. 29). В **32f**, однако, межмолекулярные N-H...O(гидроксил) связи (N...O 2.8359(14) и 2.9260(13) Å, ННО 169(1) и 165(1)°) приводят к двойным цепям centrosymmetric связанных молекул гликольурила; они объединены O-H...O=C связью (O...O 2.7012(13) Å, ОНО 167(1)°) в гофрированные слои (рис. 30). В обоих случаях, трехмерная структура является результатом большого количества слабых взаимодействий, таких как C-H...O, C-H...π и H...H контакты.

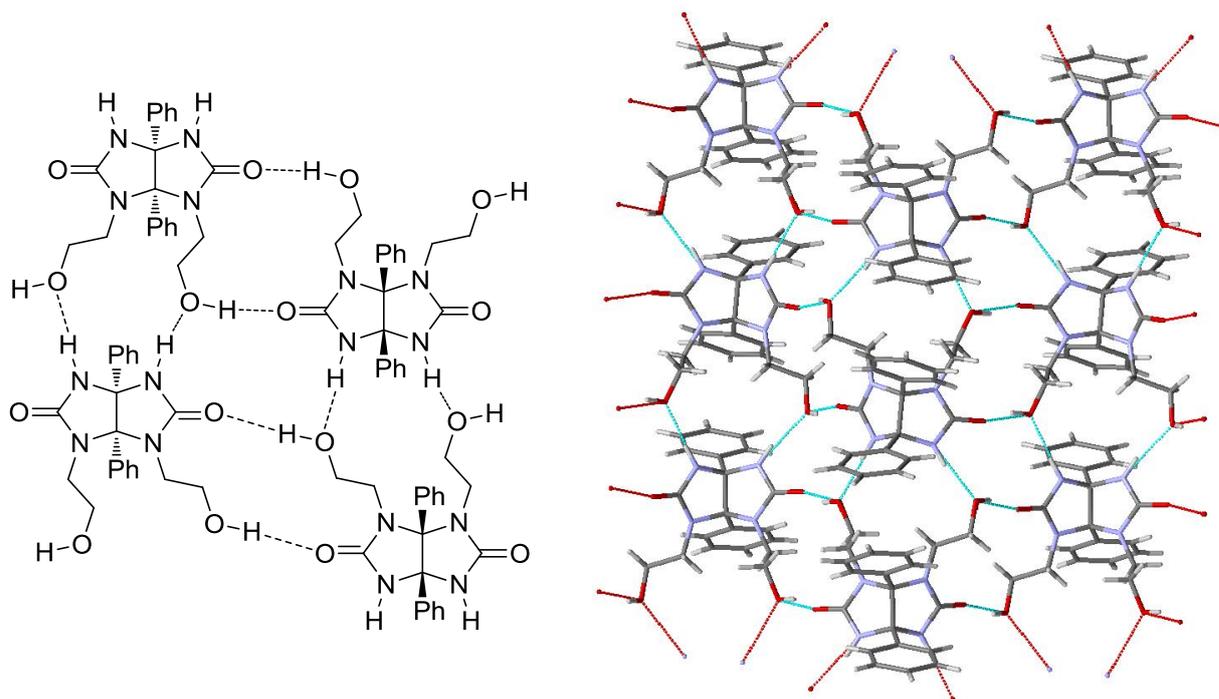


Рис. 29 Особенности супрамолекулярной организации гликольурила **32d**

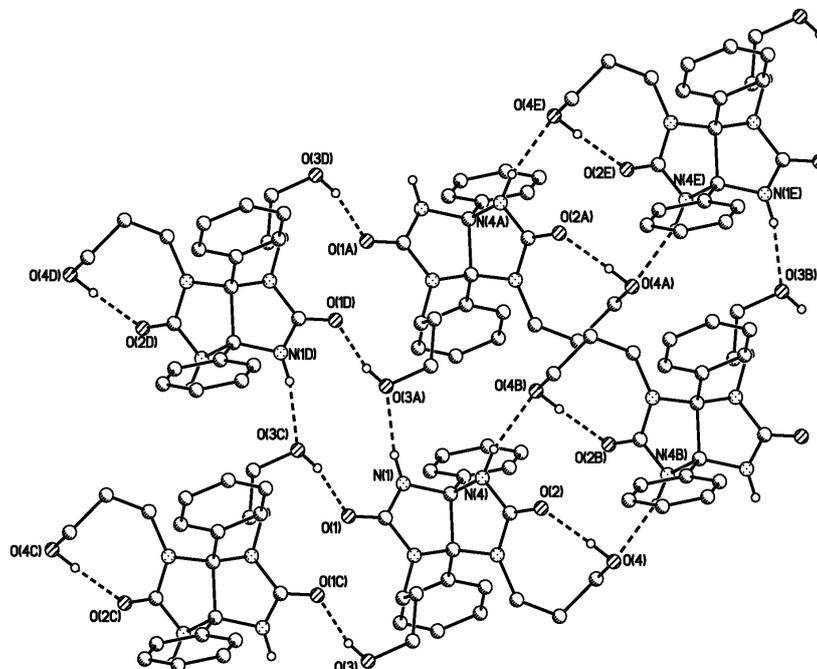


Рис. 30 Особенности супрамолекулярной организации гликольурила **32f**

2.6.4 Особенности супрамолекулярной организации симметрично 1,6-дизамещенных **3a,6a**-дифенилгликольурилов

Мы изучили супрамолекулярную организацию в кристалле симметрично дизамещенных гликольурилов **36a,b,d** и **36c+37c** методом РСА и выявили новые примеры ахиральных 1,6-симметрично дизамещенных **3a,6a**-дифенилгликольурилов, которые становятся хиральными в кристалле.

Соединения **36a,b** при кристаллизации из MeOH образуют гомохиральные (состоящие из одного энантиомера) ленты посредством водородных связей $N-H \cdots O=C$ ($C=O \cdots H-N$) и $N-H \cdots O-H \cdots O=C$ ($C=O \cdots H-O \cdots H-N$) со встроенными молекулами MeOH. Однако их супрамолекулярная организация различается в зависимости от заместителя в молекуле гликольурила (рис.8). Интересно, что в случае гликольурила **36a** молекула метанола участвует в образовании ленты (пространственная группа P-1, рис. 31), а в соединении **36a** она избирательно водородно связана с C=O-группой с одной стороны цепи (пространственная группа P2₁/c, рис. 32).

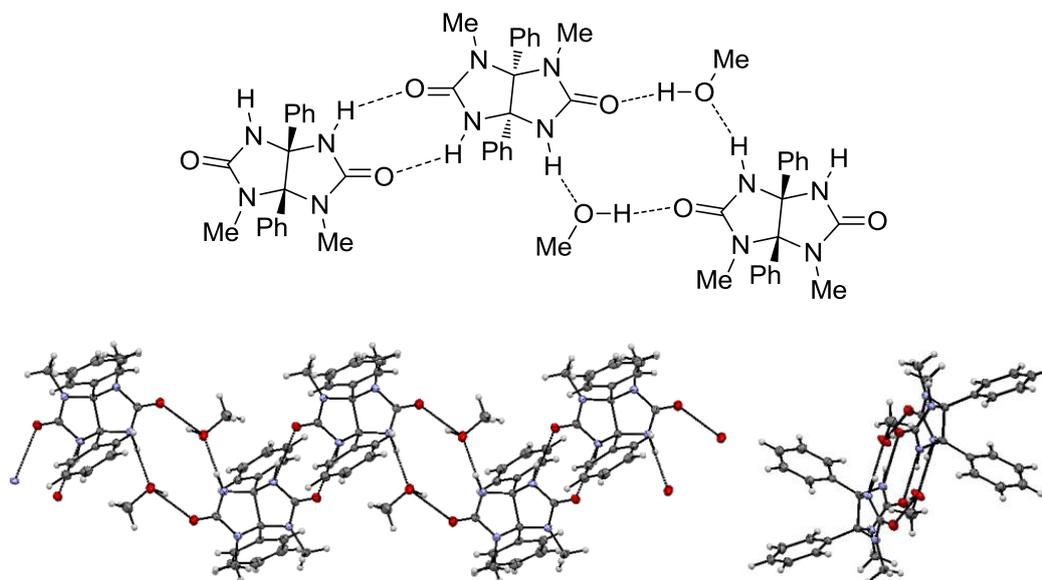


Рис. 31 Особенности супрамолекулярной организации гликольурилы **36a** при кристаллизации из MeOH

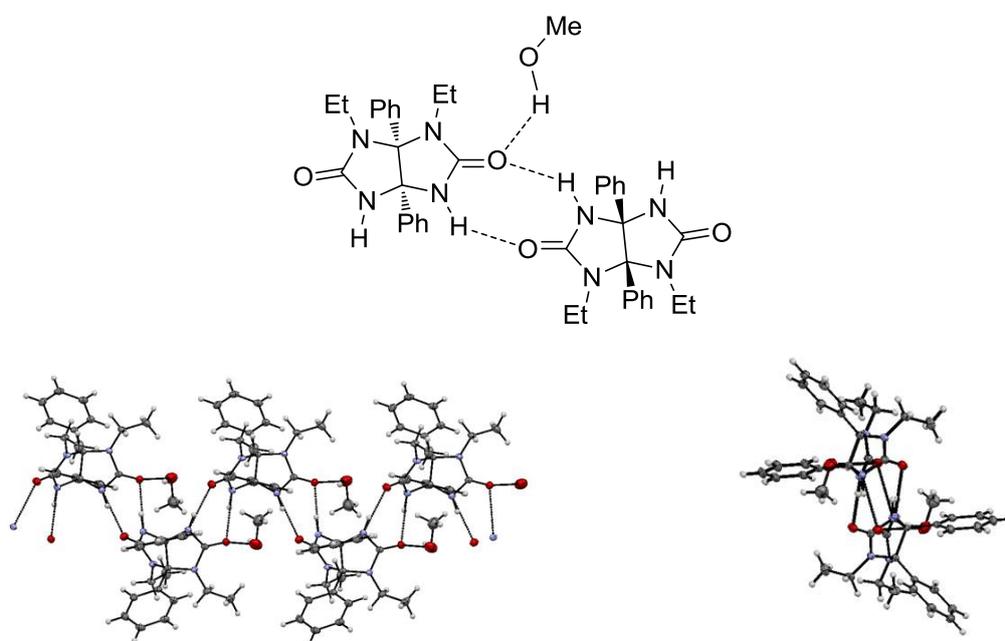


Рис. 32 Особенности супрамолекулярной организации гликольурилы **36b** при кристаллизации из MeOH

При кристаллизации из HCO_2H 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы **36b** структура образуемых цепочек изменяется. Так, карбонил одного энантиомера 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы **36b** (пространственная группа $P2_1/c$) связан с двумя NH-группами второго (рис. 33).

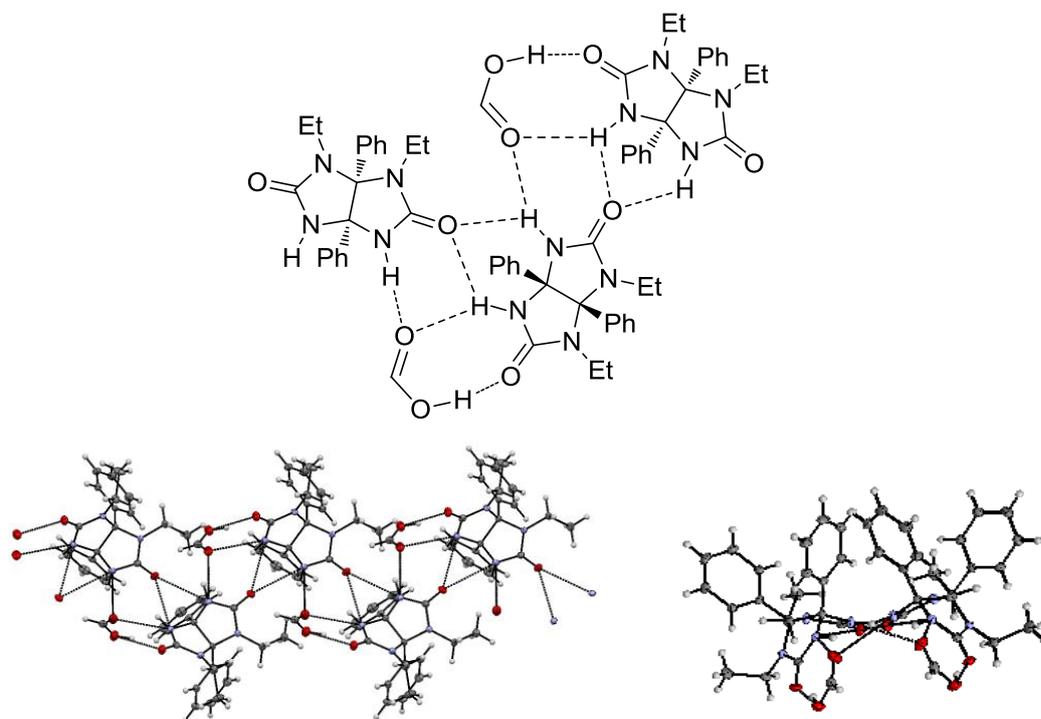


Рис. 33 Особенности супрамолекулярной организации **36b** при кристаллизации из HCO_2H

Так образом, на примере 1,6-диэтил-3а,6а-дифенилгликольурилы **36b** нами выявлен случай способности самоорганизующейся супрамолекулярной системы к *адаптации*, то есть способности реагировать на изменения в окружающей среде (в частности, на смену эффектов растворителя) и приспосабливаться к новым условиям.

Дипропилзамещенные гликольурилы **36c** и **37c** образуют сокристаллизат состава 1:1, который в кристалле представляет собой супрамолекулярную ленту, образуемую за счет водородных связей $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{H-N}$) с последовательно чередующимися молекулами 1,6- и 1,4-дипропил-3а,6а-дифенилгликольурилов, каждая из которых является одним энантиомером (пространственная группа C_2/c) (рис. 34). По-видимому, сборка осуществляется за счет молекулярного распознавания комплементарных фрагментов.

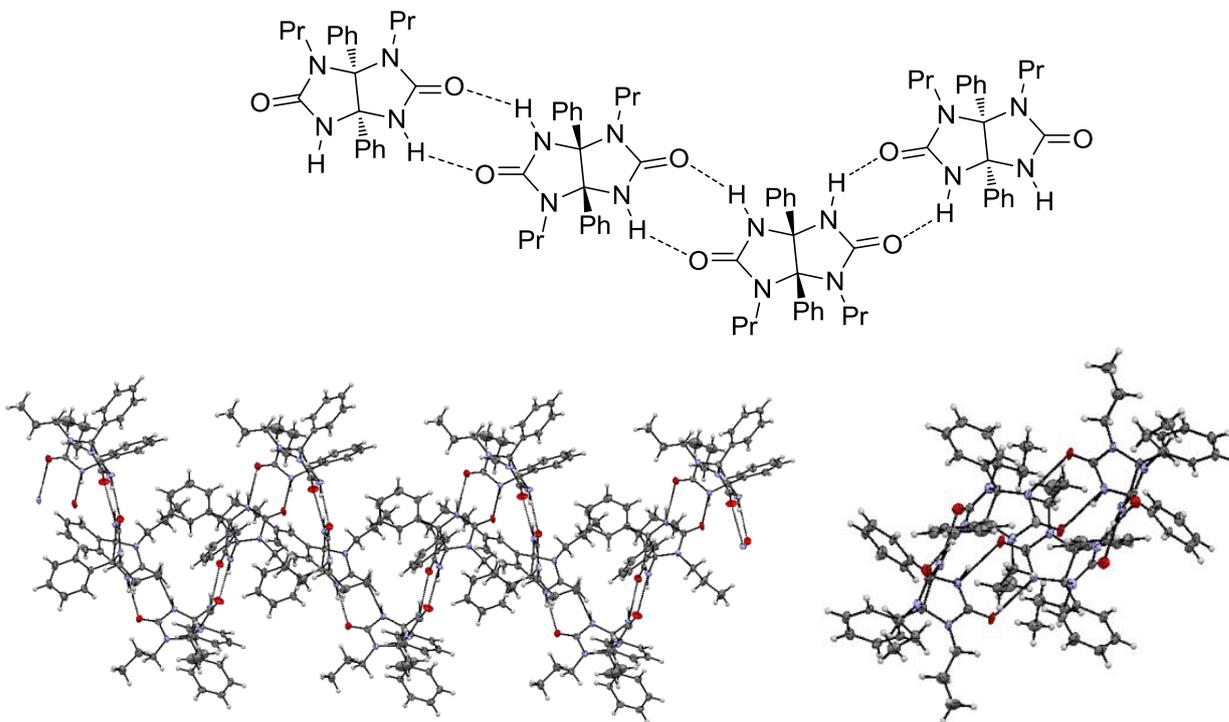


Рис. 34 Особенности супрамолекулярной организации сокристаллизата **36c+37c**

Интересными являются случаи саморазрешения - процесса, который приводит к образованию гомохиральных супрамолекулярных частиц из рацемических смесей компонентов. Такое явление обнаружено нами при изучении супрамолекулярной организации 1,6-дибутил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурила **36d**. Он образует энантимерно чистые ленты за счет образования N-H...O=C (C=O...H-N) водородных связей (рис. 35). Однако в кристалле содержатся и другие ленты, образованные вторым энантимером 1,6-дибутил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурила (пространственная группа P2₁/c).

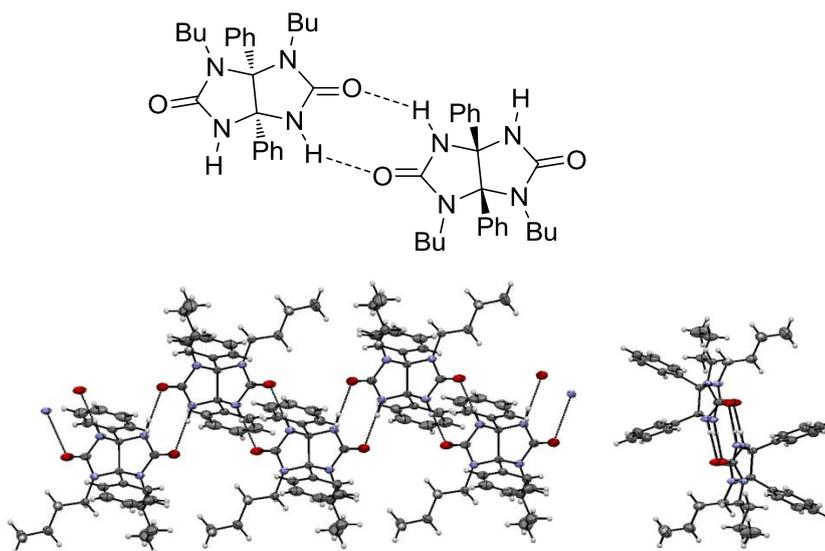


Рис. 35 Особенности супрамолекулярной организации гликольурила **36d**

2.6.5 Особенности супрамолекулярной организации несимметрично 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов

В связи с тем, что в настоящей работе впервые получены несимметрично 1,6-дизамещенные гликольурилы, то их самоорганизация в кристалле представляет не меньший интерес. При кристаллизации из HCO₂H 1-метил-6-этил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурила **36e** образование лент происходит за счет водородных связей, образованных NH, C=O и COOH-группами (рис. 36). В состав цепочки входят молекулы обоих энантиомеров (пространственная группа P2₁/c).

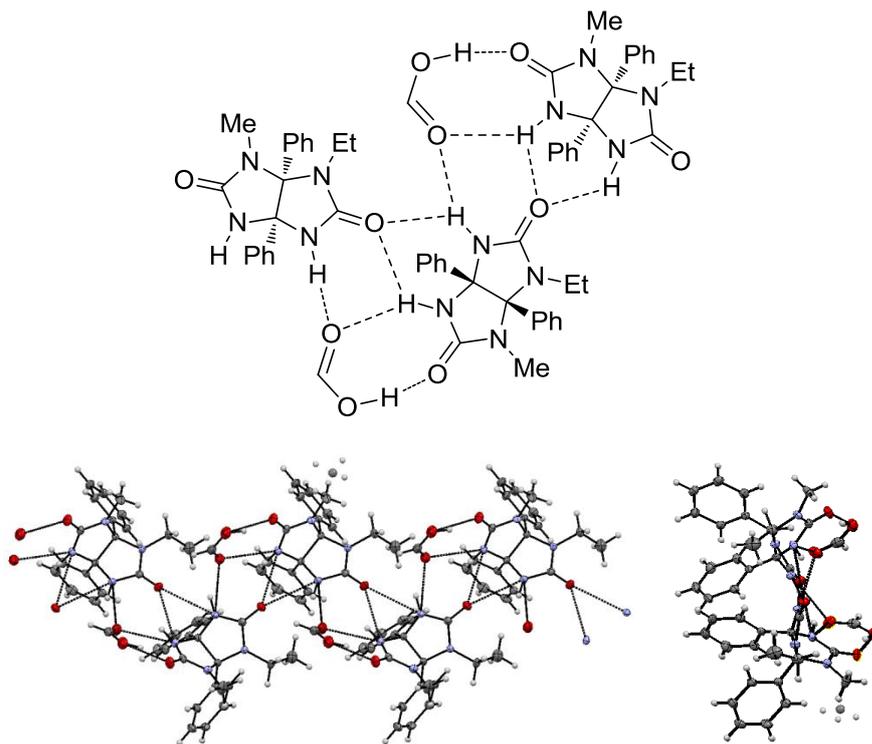


Рис. 36 Особенности супрамолекулярной организации **36e** при кристаллизации из муравьиной кислоты

Несимметрично замещенный 1-пропил-3*a*,6*a*-дифенил-6-этилгликольурил **36h** образует цепочки посредством N-H...O=C-водородных связей (рис. 37), при этом особенностью структуры является чередование двух фрагментов, каждый из которых состоит из двух молекул одного энантиомера (пространственная группа P1).

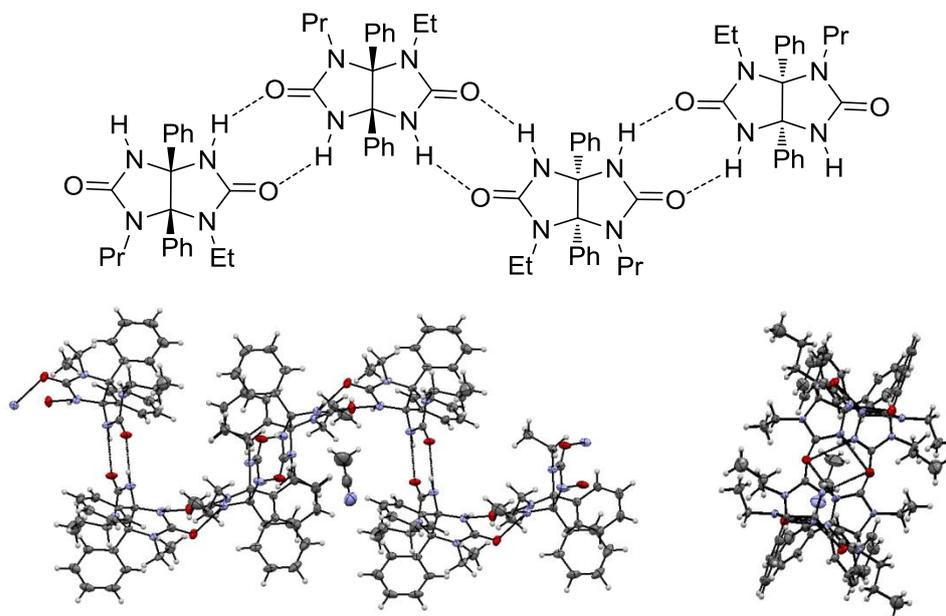


Рис. 37 Особенности супрамолекулярной организации **36h** при кристаллизации из муравьиной кислоты.

2.6.7 Особенности супрамолекулярной организации симметрично и несимметрично 1,4-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольурилов

Были выявлены особенности супрамолекулярной организации 1,4-дизамещенных гликольурилов. Так, 1,4-дипропилгликольурил **37c** образует ленты за счет последовательного чередования энантиомеров (пространственная группа P1) (рис. 38). При этом в 1,4-дибутилзамещенном гликольуриле **37d** ленты (пространственная группа P2₁/c) содержат по две чередующихся молекулы одного энантиомера и две молекулы второго (рис. 39).

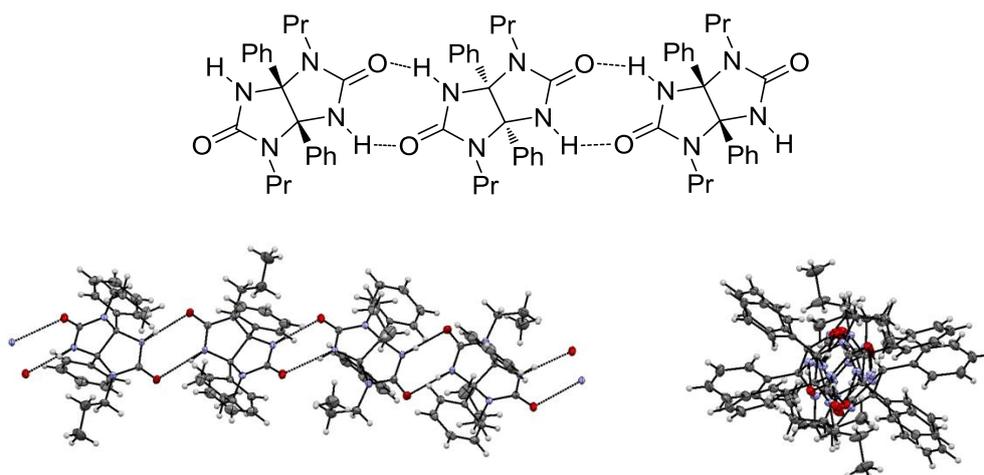


Рис. 38 Особенности супрамолекулярной организации **37c**

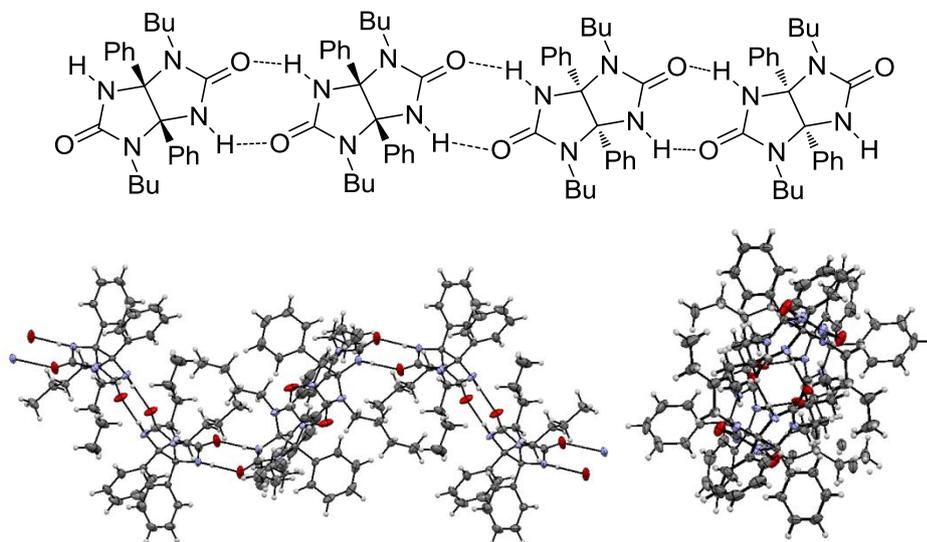


Рис. 39 Особенности супрамолекулярной организации **37d**

Лента 1-бутил-4-пропилдизамещенного гликольурила **37j** (пространственная группа C_{2/c}) составлена за счет ассоциации двух видов фрагментов, каждый из которых состоит из трех молекул одного энантиомера (рис. 40).

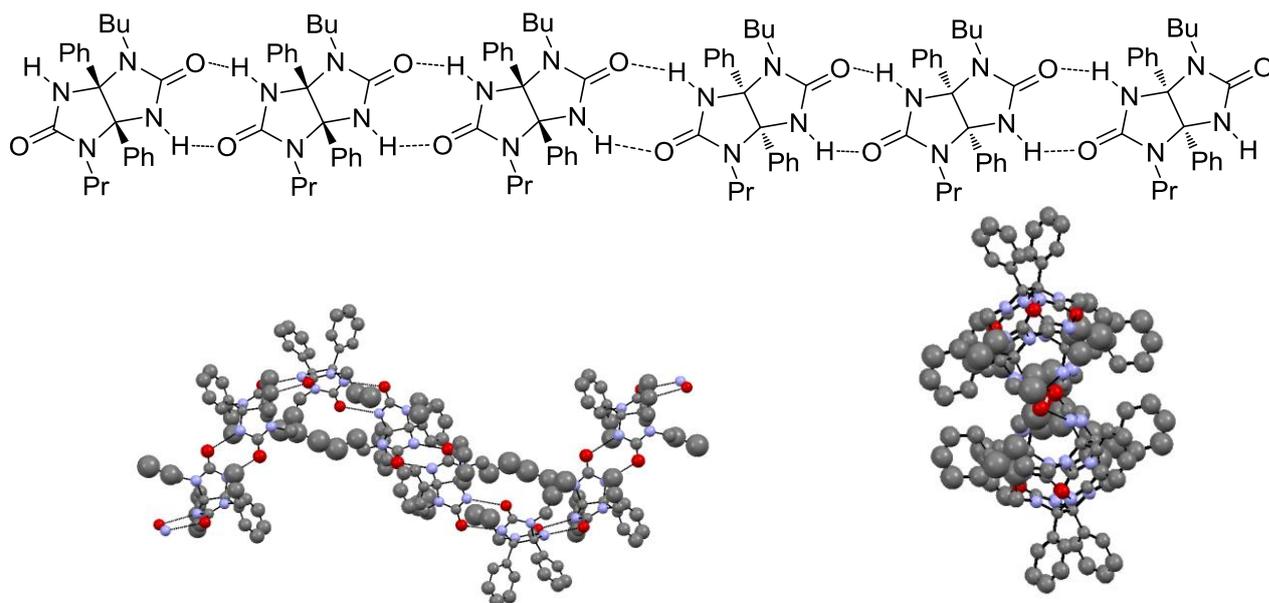


Рис. 40 Особенности супрамолекулярной организации **37j**

2.6.8 Супрамолекулярная организация в кристаллах 1-замещенных 3*a*,6*ba*-трифенилгликольурилов

В случае 1-замещенных 3*a*,6*ba*-трифенилгликольурилов **38a,b,d,e** нами также выявлены примеры саморазрешения, то есть, процесса, который приводит к образованию гомохиральных супрамолекулярных лент из рацемических смесей компонентов.

Так образование гомохиральных супрамолекулярных лент гликольурилов **38a,b,d** происходит за счет водородных связей между NH- и C=O-группами. При этом 1-метил-3*a*,6,*ba*-трифенилгликольурил **38a** является конгломератом (рис. 41), пространственная группа $P2_12_12_1$, а 1-этил- и 1-бутил-3*a*,6,*ba*-трифенилгликольурилы **38b,d** - рацематами с пространственной группой $P2_1/C$ (рис. 41).

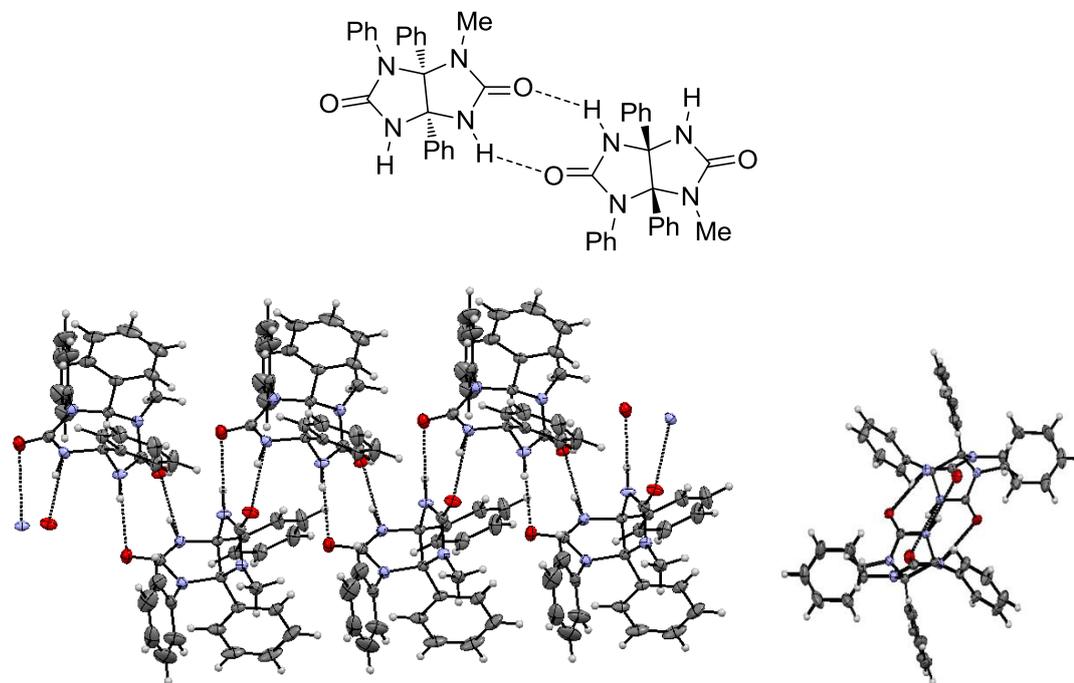


Рис. 41 Особенности супрамолекулярной организации гликольурила **38a**

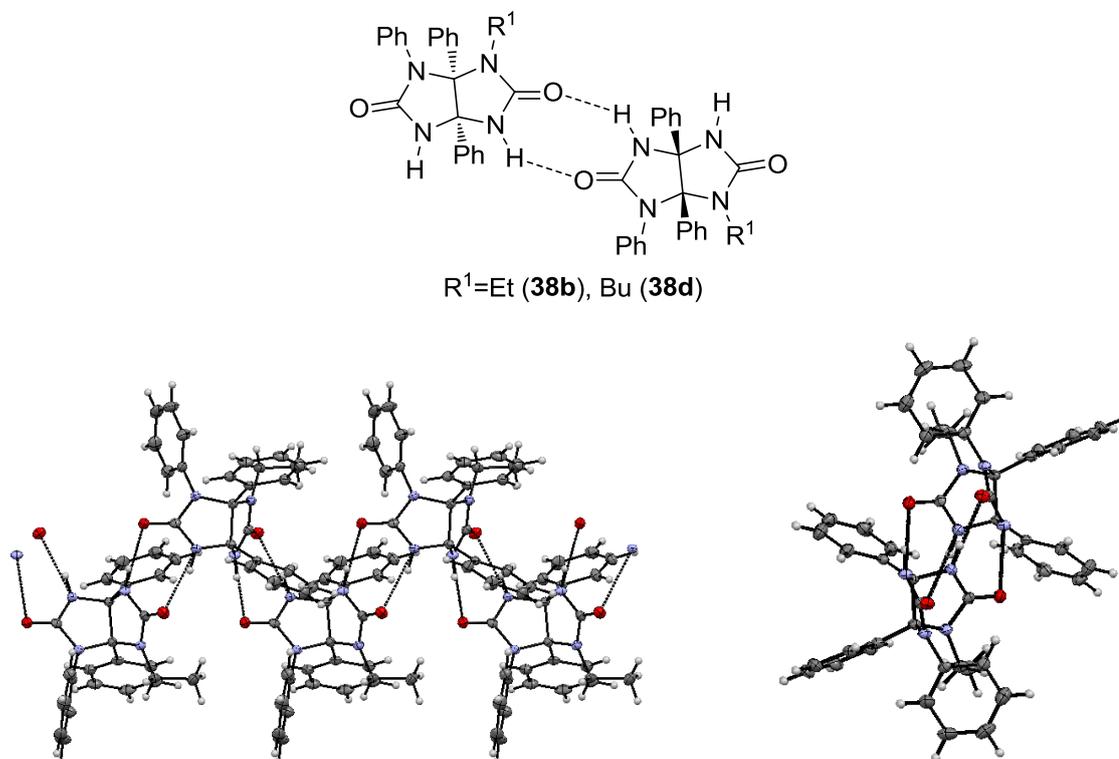


Рис. 42 Особенности супрамолекулярной организации гликольурилов **38b,d**

В случае 1-(2-гидроксиэтил)-3*a*,6,*ba*-трифенилгликольурилы **38e** структура супрамолекулярного ансамбля изменяется: энантиоселективная самосборка посредством водородных связей с участием NH-,C=O- и OH-групп привела к образованию энантимерно чистых лент (рис. 43). Вещество является конгломератом, пространственная группа $P2_12_12_1$.

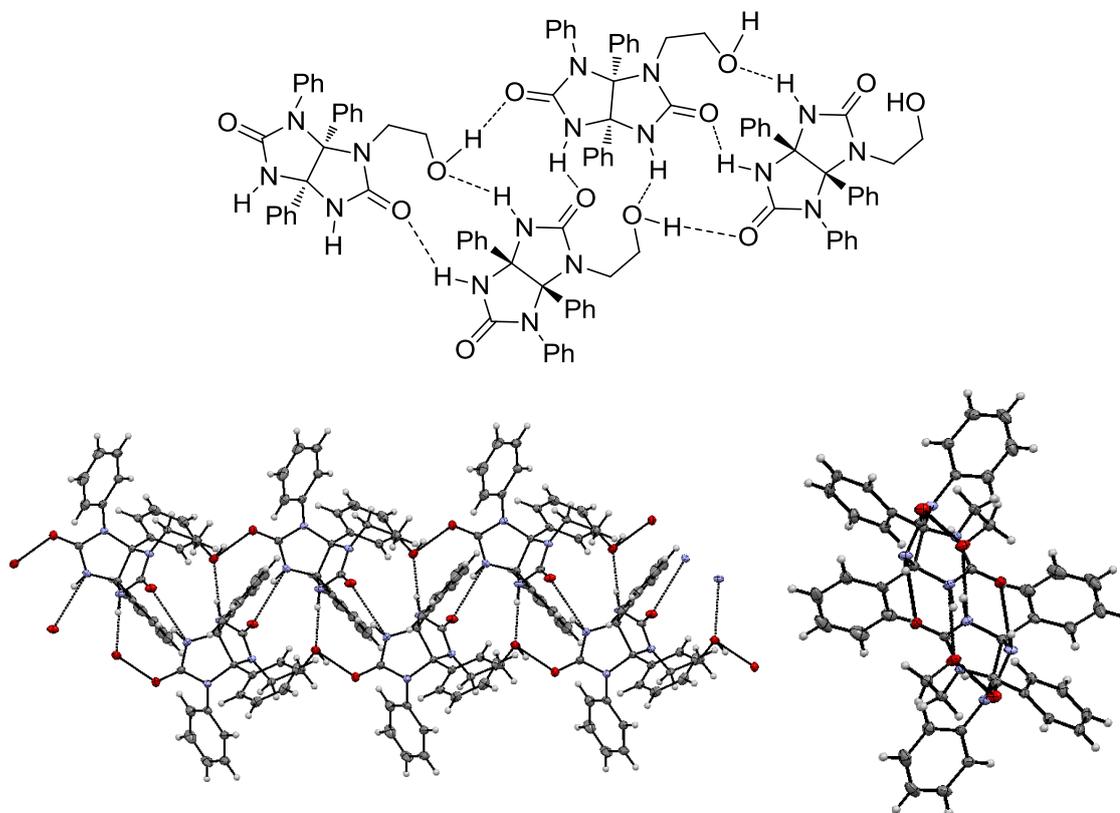


Рис. 43 Особенности супрамолекулярной организации **38e**

Таким образом, 1-замещенные 3*a*,6,*ba*-трифенилгликольурилы **38** являются перспективными объектами супрамолекулярной химии.

2.6.9 Особенности супрамолекулярной организации гетероаналогов гликольурилов-имидазотиазолов

Как и рассмотренные выше 1-замещенные, 1,4- и 1,6-дизамещенные гликольурилы, имидазотиазолы **52** также генерируют различные супрамолекулярные ансамбли за счет образования водородных связей между N-H и C=O-группами. Наряду с этим установлено, что характер используемого для кристаллизации растворителя играет важную роль в формировании межмолекулярных взаимодействий.

При кристаллизации из MeCN 4-пропил- 4-бутил-3*a*,6*a*-дифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-2,5(3*H*)-дионов **52c** и **52d** образуются энантимерно чистые ленты, выстроенные по типу «голова к голове», «хвост к хвосту» (рис. 44). В состав каждой из лент входит 1 энантиомер. В кристалле имеются ленты, генерированные и другим энантиомером.

Пространственная группа P-1.

В обоих соединениях **52c** и **52d** тиазольные и имидазольные фрагменты имеют конформацию конверт с отклонением атомов C(3) и C(1) 0.35(1) – 0.39(1) Å. Угол между основными плоскостями гетероциклов и торсионный угол C(5)C(1)C(3)C(11) характеризуется взаимным расположением фенильных заместителей в пределах узкого диапазона 107.2(1) – 109.7(1)° и 23.02(19) – 30.27(19)° соответственно. Имидазотиазол **8c** кристаллизуется в виде 4-х независимых молекул, которые образуют асимметрический ансамбль. При наложении этих молекул друг на друга их гетероциклические части хорошо совпадают, однако алкильные цепи нет. Значение псевдоторсионного угла C(3)N(3)C(18)C(19) для одной из них составляет 41.22(1)° против 60.65(1) – 61.68(1)° для остальных. Кристаллическая структура **52c** и **52d** формируется Н-связанными цепочками посредством N–H...O водородных связей (N...O 2.766(2) – 3.009(2) Å, NHO 148(1) – 178(1)°); которые в **52c** включают все 4 независимые молекулы.

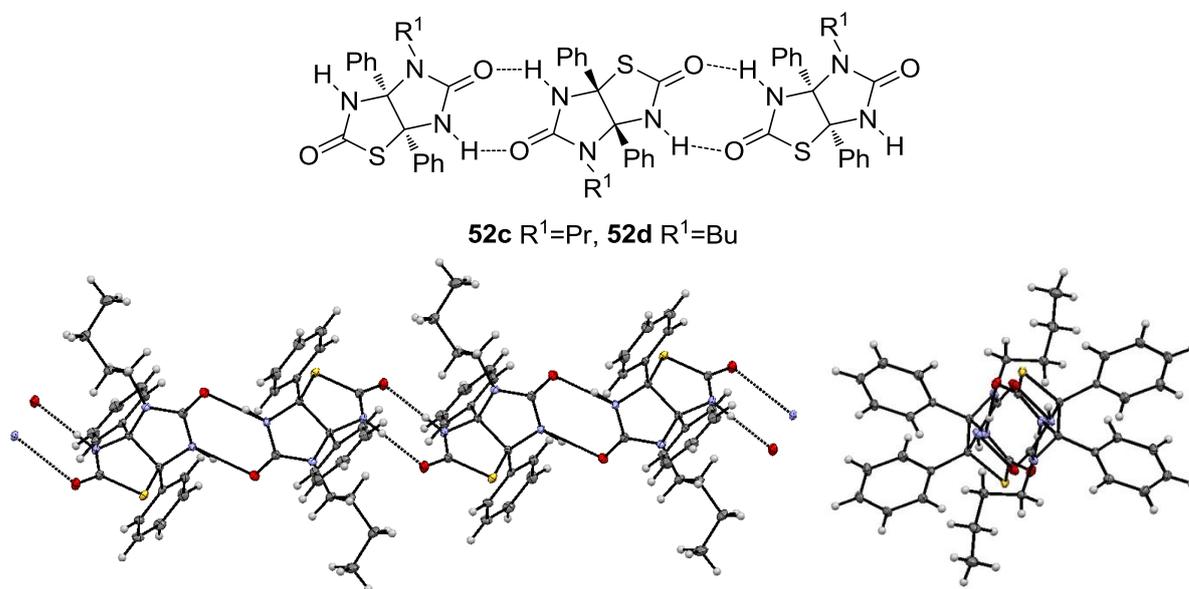


Рис. 44 Особенности супрамолекулярной организации **52c** и **52d**

Изучение кристаллов 3*a*,4,6*a*-трифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазола-2,5(3*H*)-диона **52e**, полученных из MeCN, показало, что в этом случае молекулы выстраиваются в цепочки по типу «голова к хвосту», при этом в ее состав входят 2 энантиомера (рис. 45). Пространственная группа P2₁/c.

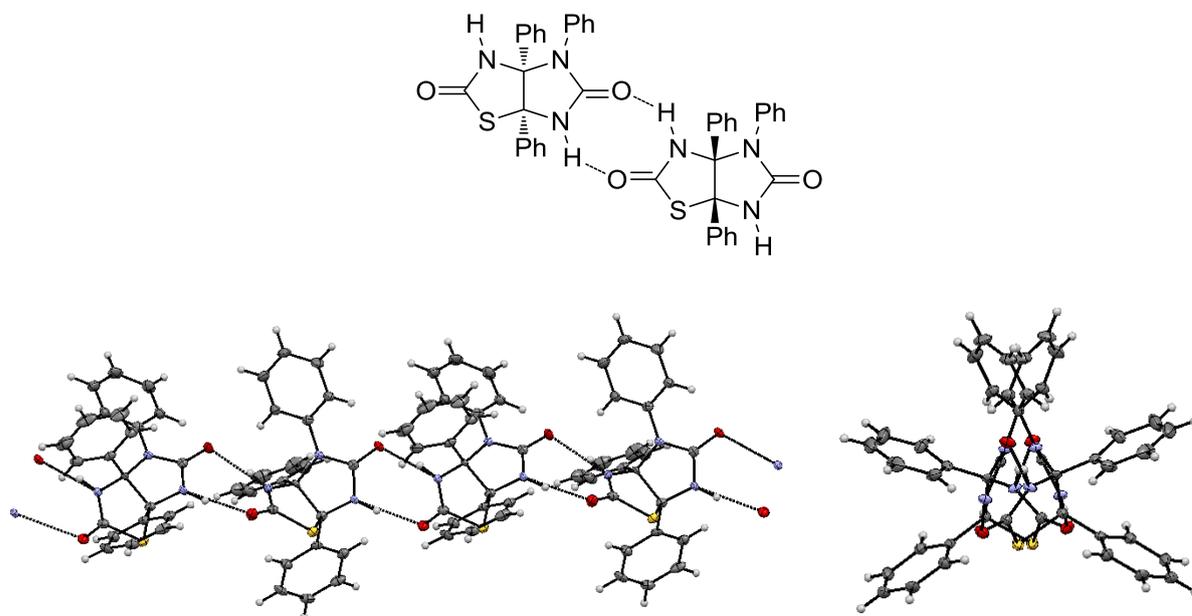


Рис. 45 Особенности супрамолекулярной организации имидазотиазола **45e**, растворитель MeCN

При кристаллизации того же самого имидазотиазола из AcOH структура водородно-связанных ассоциатов изменяется: образуют димеры по типу «голова к голове», которые объединяются в ленты за счет образования водородных связей с молекулами уксусной кислоты. В состав ленты уже входит только один энантиомер, пространственная группа P-1, что говорит о наличии в кристалле состоящих из второго энантиомера лент. Это еще один пример способности самоорганизующейся супрамолекулярной системы к *адаптации*.

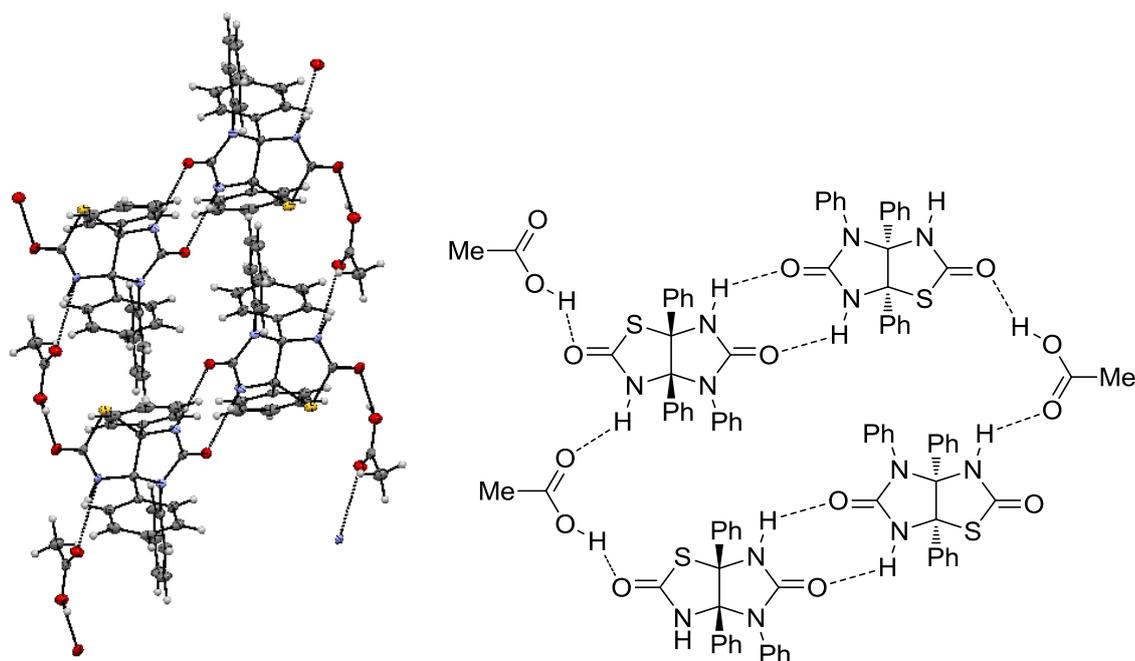


Рис. 46 Особенности супрамолекулярной организации имидазотиазола **52e**, растворитель AcOH

Таким образом, нам удалось выявить и изучить особенности супрамолекулярной организации гликольурилов в кристаллах. Было установлено, что могут быть получены различные супрамолекулярные ансамбли в зависимости от типа заместителя и эффектов растворителя: варьируя их, можно влиять на структуру образуемых водородно-связанных ассоциатов, что делает возможным направленную генерацию кристаллов этих соединений (инженерию кристаллов).

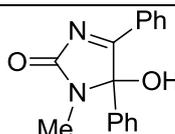
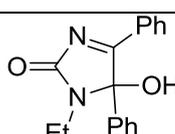
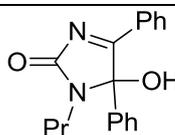
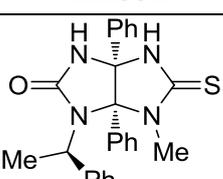
Нами установлено, что 1,6-дизамещенные гликольурилы являются перспективными объектами супрамолекулярной химии, способными к самораспознаванию и самосборке. Кроме того, некоторые из них проявили свойство саморазрешения, то есть, процесса, который приводит к образованию гомохиральных супрамолекулярных частиц из рацемических смесей компонентов. На примере 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурила **36b** и 3*a*,4,6*a*-трифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-2,5(3*H*)-диона **52e** нами выявлены случаи способности самоорганизующейся супрамолекулярной системы к *адаптации*, то есть способности реагировать на смену эффектов растворителя и приспосабливаться к новым условиям.

2.7 Исследование фармакологической активности синтезированных соединений

Синтезированные соединения: 1-замещенные имидазолинон **4k**, имидазолон **3a-f**, 1,6-дизамещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы **39**, и имидазотиазолы **52b**, были переданы для исследования цитотоксической активности в Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка) и противомикробной активностей в научно-исследовательскую лабораторию «Бактерицид» Естественнонаучного института Пермского государственного университета (лицензия № 59.55.11.001.Л.000031.05.08 от 08.05.2008 г. Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю). Противораковая активность проверялась на фирме Eli Lilly.

Синтезированные соединения **3a-d,39** были направлены в американскую фармацевтическую компанию Ely Lilly для изучения их биологической активности. Тестирование проводилось по двухступенчатой, нацеленной на конкретные заболевания схеме биохимических исследований на клеточном уровне. К настоящему времени показано, что имидазолон **3a,b** и энантиомерно чистый тиогликольурил **39** блокируют рост раковых клеток, являясь ингибиторами гексокиназы 2. Имидазолон **3c** и тиогликольурил **39** являются антагонистами глутаматных рецепторов, снимая тревогу, блокируя развитие эпилепсии и шизофрении. Имидазолон **3f** является агонистом апениновых рецепторов, снижает риск развития инфаркта (таблица 12).

Таблица 12 Фармакологическая активность синтезированных соединений

№	Соединение	Hexokinase 2 Inhibitor (c=20 μM) (%Inhib)	mGlu2R Antagonist (c=50μM) (%Inhib)	Apelin Receptor (APJ) Agonist (c=30 μM) (%Stim)
1	 3a Amm292	41.7%	-	-
2	 3b Amm331	49.6%	-	17.9%
3	 3c Amm332	-	11.7%	-
4	 39 AMM110	32.8%	49.8%	-

Исследования противомикробной активности проведены на 2-х музейных штаммах микроорганизмов, полученных в ГосНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича:

1. *Staphylococcus aureus* (штамм 906) – грамположительный, факультативный анаэроб, относящийся к 4-ой группе по классификации микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека, простейших, гельминтов и ядов биологического происхождения по группам патогенности (приложение № 1 к СП 1.3.2322-08);

2. *Escherichia coli* (штамм 1257) – грамотрицательный факультативный анаэроб, относящийся к 4-ой группе по классификации микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека (приложение № 1 к СП 1.3.2322-08).

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений («Методы экспериментальной химиотерапии», под ред. Г.Н. Першина, 1971г.) на жидких и твердых питательных средах.

Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \times 10^5$ микробных тел в 1 мл. Максимально испытанная концентрация соединений составила 1000 мкг/мл, в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид. В испытуемые серийные разведения соединений вносили по 0,25 мл. соответствующей микробной взвеси и далее термостатировали при 37°C. Факт ингибирования (торможения) роста бактерий отмечали после 20-ти часового термостатирования при 37°C. Окончательные результаты фиксировали через 7 суток при 37°C и пересевов на скошенный РПА. Противомикробную (ингибирующую и бактерицидную) активность оценивали по минимально действующей концентрации.

В результате проведенных исследований обнаружено, что у соединений **3b** (АММ 331), **3e** (АММ 452), **3f** (АММ 393), **4k** (АММ 395) и **52b** (АММ 312) отсутствует противомикробная активность в испытанных концентрациях как в отношении золотистого стафилококка, так и в отношении кишечной палочки; выявлен ингибирующий эффект в отношении золотистого стафилококка у соединения **3c** (АММ 292) в концентрации 1000,0 мкг/мл, соединение **3a** (АММ 332) тормозит рост золотистого стафилококка в концентрации 500,0 мкг/мл, гибель стафилококка наступает от воздействия концентрации соединения в 1000,0 мкг/мл (см. приложения, акт «О проведении испытаний на противомикробную активность химических органических соединений от 13.12.13г.).

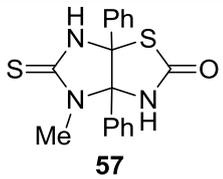
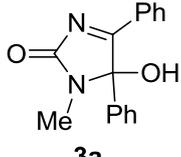
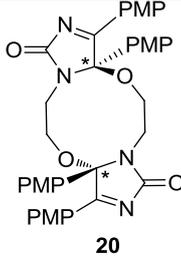
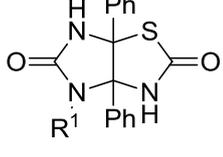
Цитотоксичность синтезированных соединений имидазолонов **3a-e**, имидазолинона **4k**, трицикла **20**, имидазотиазола **52b** и тиоксоимидазотиазол **57** была определена по МТТ-тесту. Клетки A549, RD, MS и HCN116 были посеяны в концентрации $1 \cdot 10^4$ клеток/200 мкл в 96-луночный планшет и культивировались при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂. После 24 часов инкубации к культурам клеток были добавлены различные концентрации тестируемых соединений (от 100 до 1,56 мкМ/л) и далее клетки культивировались в тех же условиях 72 часа. Каждая концентрация была выполнена в трех повторностях. Все вещества были растворены в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0,1% и не была токсична для клеток. Контрольными лунками выступали лунки, в которые добавляли растворитель в конечной концентрации 0,1%. После инкубации в каждую лунку было добавлено 20 мкл МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолия бромид, 5 мг/мл) и планшеты инкубировались еще 1,5 часа. Далее из планшетов была удалена среда и в каждую лунку добавлено 60 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного фотометра была определена оптическая плотность при 544 нм. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) было определено на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения.

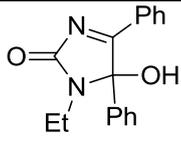
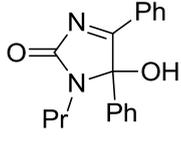
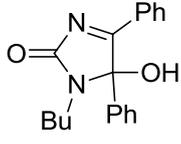
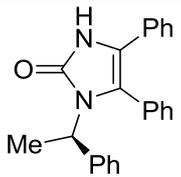
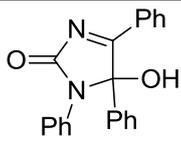
Культуры клеток человека A549 (карцинома легкого), RD (рабдомиосаркома) и MS (меланома), HCN116 (аденокарцинома толстого кишечника) выращивались в среде DMEM (для

A549, HCT116 и RD) и RPMI 1640 (для MS) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2μM *L*-глутамин и 1% гентамицина в качестве антибиотика при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере.

Проведенные исследования показали, что имидазолы **3a-c** проявили цитотоксическую активность на всех линиях исследованных клеток, соединения **20**, **57** - на линии клеток RD, A549, MS. Имидазотиазол **52b** проявил активность на линии клеток RD и MS, соединение **3d** активно на 3 линиях клеток RD, MS, HCT116, соединения **3e** и **4k** проявили активность только на линии клеток HCT116 (таблица 13).

Таблица 13 Фармакологическая активность синтезированных соединений

№	Соединение	RD (IC ₅₀ , μM)	A549 (IC ₅₀ , μM)	MS (IC ₅₀ , μM)	HCT116 (IC ₅₀ , μM)
1	 57 Ego016	173.47±18.59	123.05±6.45	73.88±0.39	-
2	 3a Amm292	84.45±1.02	199.54±15.82	69.93±9.24	130.60±4.54
3	 20 Amm298	60.87±4.32	212.80±6.21	78.38±13.26	-
4	 52b-d,f-i Amm312	180.19±5.96	-	134.77±8.52	-

№	Соединение	RD (IC ₅₀ , μM)	A549 (IC ₅₀ , μM)	MS (IC ₅₀ , μM)	HCT116 (IC ₅₀ , μM)
5	 3b Amm331	83.21±0.06	216.28±9.69	85.24±0.05	371.00±79.11
6	 3c Amm332	176.45±1.23	210.38±23.10	126.91±3.13	109.25±1.58
7	 3d Amm393	287.43±14.43	-	186.77±0.05	49.33±5.47
8	 4k Amm395				21.58±0.99
9	 3e Amm452				93.29±1.45
10	Камптотецин	1.10±0.02	39.96±	0.09±0.02	-

Заклучение

В целом в результате проделанной работы синтезирован широкий круг исходных соединений 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов (в том числе энантиомерно чистых), производных 7,7*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазол-5(7*aH*)-она (имидазооксазолон), 8,8*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазин-5(7*aH*)-она (имидазооксазинона) и 9,9*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(8*H*)-она (имидазооксазепинона) и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона и на их основе проведено исследование

регио- и диастереоселективных конденсаций с широким кругом мочеви́н (в том числе энантиомерно чистых) и тиомочеви́н, что позволило разработать общий новый метод синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и тиогликольурилов (в том числе энантиомерно чистых). Для получения новых гетероаналогов гликольурилов – производных имидазотиазолов и имидазооксазолов - изучено взаимодействие 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с KSCN в присутствии AcOH. Практически все целевые соединения получены с использованием разработанной универсальной общей методики: кипячение реакционных масс в MeCN в течение 20 минут в условиях кислотного катализа.

Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений и с помощью РСА подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле. Установлено, что 1,6-, 1,4-дизамещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы и 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-оны являются перспективными объектами супрамолекулярной химии и могут использоваться в инженерии кристаллов.

В результате проведенных биологических испытаний среди всех типов синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действием.

3 Экспериментальная часть

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировались на приборах Bruker AVANCE II 300 (300.1 и 75.5 МГц, соответственно) с использованием DMSO-d_6 . Масс-спектры регистрировались на приборе Kratos MS-30 (ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были записаны на приборе micrOTOF. Элементный анализ определяли на анализаторе Perkin–Elmer Series II 2400 CHN Alalyzer Hitachi SU8000. Температуры плавления определяли на приборе Gallenkamp ALLENKAMP фирмы “Sanyo”. Рентгенодифракционные исследования проведены на диффрактометре Bruker SMART 1000 CD [$\lambda(\text{MoK}\alpha)=0.71072\text{\AA}$, ω -сканирование, $2\theta < 60^\circ$]. Измерение диастереомерного избытка проводили методом химической ионизации на хромато-масс спектрометре 1100 LCMSD (Aligent Tehnologies) с детектором масс ELSD (PL-ELS-1000). Углы вращения плоскости поляризации света измерены на спектрополяриметре ПУ-12.

3.1 Синтез 1-замещенных мочевины 1

К раствору соответствующего амина **2** (0.6 моль) в воде (100 мл) добавляют HCl (36.5%) до $\text{pH}=5$, нагревают до кипения и порциями добавляют KOCN (49.40 г, 0.61 моль) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционную массу упаривают, к полученной смеси добавляют EtOH (70 мл), отфильтровывают образовавшийся KCl . Фильтрат упаривают досуха и получают кристаллический продукт **1** [104].

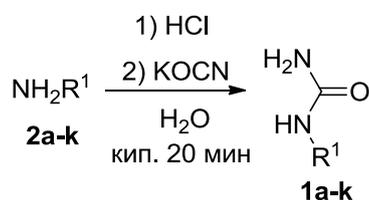


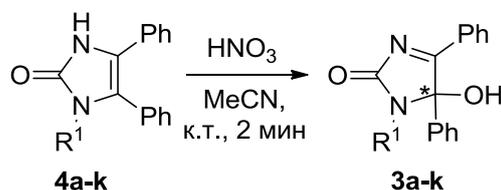
Таблица 1 Характеристики полученных 1-замещенных мочевины 1

№	Мочевина 1	R^1	Тпл	Тпл лит,	Ссылка, [№]
1	1a	Me	100-102	101-103	146
2	1b	Et	96-98	92-94	146
3	1c	Pr	104-106	105-107	147
4	1d	Bu	96-98	97-99	148
5	1e	Ph	142-144	147-149	149
6	1f	Bn	140-142	145-147	150
7	1g	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	93-95	94-96	151
8	1h	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	114-116	117-119	152
9	1i	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	248 (т.кип.)	265 (т.кип.)	153

№	Мочевина 1	R ¹	Тпл	Тпл лит,	Ссылка, [№]
10	1j	(<i>R</i>)-CH(Me)Ph	117-119	118-120	154
11	1k	(<i>S</i>)-CH(Me)Ph	114-116	118-120	154

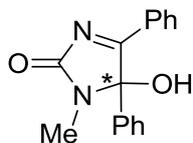
3.2 Общий метод синтеза 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов 3

К суспензии соответствующего имидазолинона **4** (0.01 моль) в MeCN (20 мл) добавляют по каплям HNO₃ (65%). Полноту протекания процесса контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную массу экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают и затирают Et₂O [105].



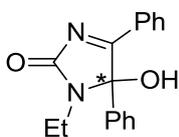
5-Гидрокси-4,5-дифенил-1-метил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он **3a**

Выход 88%, белый порошок, т.пл. 223-225 °С (лит. 216-218 °С). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 2.55 (3H, с, Me); 7.25-7.48 (7H, м, Ph); 7.51-7.58 (1H, м, Ph); 7.73 (1H, с, OH); 8.00-8.05 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.82 (Me); 92.60 (C(Ph-OH)); 125.18, 128.75, 128.83, 129.05, 129.60, 133.35, 136.06 (Ph); 163.43 (C=O); 186.39 (C=N). Брутто-формула: C₁₆H₁₄N₂O₂. Найдено: С 72.07%, Н 5.34%, N 10.47%. Вычислено: С 72.16%, Н 5.30%, N 10.52%. MS, *m/z*, (*I* %): 266(6) [M]⁺, 250(61), 180(13), 163(56), 135(53), 134(56), 118(100).



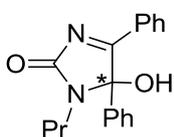
5-Гидрокси-4,5-дифенил-1-этил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он **3b**

Выход 81%, белый порошок, т.пл. 215-216 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.88 (3H, т, *J*=7.1, Me); 2.87–3.04 (1H, м, CH₂); 3.13–3.30 (1H, м, CH₂); 7.25-7.50 (7H, м, Ph); 7.51-7.58 (1H, м, Ph); 7.73 (1H, с, OH); 7.98-8.03 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.79 (Me); 33.58 (CH₂); 92.81 (C(Ph-OH)); 125.20, 128.75, 128.82, 128.97, 129.65, 133.32, 137.32 (Ph); 163.38 (C=O); 186.07 (C=N). Брутто-формула: C₁₇H₁₆N₂O₂. Найдено: С 72.79%, Н 5.78%, N 10.06%. Вычислено: С 72.84%, Н 5.75%, N 9.99%. MS, *m/z*, (*I* %): 280(13) [M]⁺, 252(3), 208(4), 177(50), 165(8), 148(75), 134(35), 105(75), 91(7), 77(100).



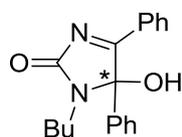
5-Гидрокси-1-пропил-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он **3c**

Выход 83%, белый порошок, т.пл. 207-209 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.70 (3H, т, *J*=7.3, Me); 1.15–1.40 (2H, м, CH₂); 2.70–2.90 (1H, м, CH₂); 3.04–3.21 (1H, м, CH₂); 7.29-7.48 (7H, м, Ph); 7.52-7.60 (1H, м, Ph); 7.73 (1H, с, OH);



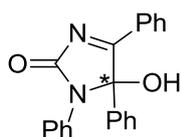
7.99-8.04 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.34 (Me); 21.40, 40.69 (CH_2); 92.82 (C(Ph-OH)); 125.14, 128.74, 128.82, 128.95, 129.66, 133.31, 137.33 (Ph); 163.78 (C=O); 186.04 (C=N). Брутто-формула: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено: С 73.51%, Н 6.09%, N 9.46%. Вычислено: С 73.45%, Н 6.16%, N 9.52%. MS, m/z , (I %): 294(15) $[\text{M}]^+$, 266(8), 236(25), 209(12), 191(78), 180(12), 163(52), 148(11), 134(71), 121(9), 105(100).

1-Бутил-5-гидрокси-4,5-дифенил-1H-имидазол-2(5H)-он 3d



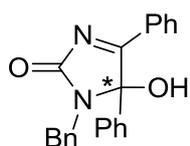
Выход 80%, белый порошок, т.пл. 177-179 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $J/\text{Гц}$: 0.72 (3H, т, $J=6.95$, Me); 1.00–1.40 (4H, м, 2CH_2); 2.77–2.95 (1H, м, CH_2); 3.10–3.25 (1H, м, CH_2); 7.19-7.49 (7H, м, Ph); 7.50-7.57 (1H, м, Ph); 7.72 (1H, с, OH); 7.98-8.02 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.41 (Me); 19.47, 30.07, 38.53 (CH_2); 92.76 (C(Ph-OH)); 125.08, 128.68, 128.74, 128.88, 129.60, 133.23, 137.30 (Ph); 163.69 (C=O); 185.98 (C=N). Брутто-формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено: С 74.03%, Н 6.50%, N 9.09%. Вычислено: С 74.00%, Н 6.54%, N 9.08%. MS, m/z , (I %): 308(16) $[\text{M}]^+$, 300(3), 292(2), 282(2), 251(3), 236(20), 209(11), 205(44), 177(75), 160(15), 148(33), 147(100).

5-Гидрокси-1,4,5-трифенил-1H-имидазол-2(5H)-он 3e



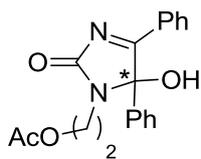
Выход 84%, желтый порошок, т.пл. 245-247 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $J/\text{Гц}$: 7.07-7.19 (1H, м, Ph); 7.20-7.37 (5H, м, Ph); 7.38-7.52 (6H, м, Ph); 7.53-7.65 (1H, м, Ph); 8.07-8.18 (2H, м, Ph); 8.46 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 94.52 (C(Ph-OH)); 124.27, 125.47, 125.84, 128.53, 128.81, 128.86, 129.93, 133.71, 135.35, 136.77 (Ph); 162.69 (C=O); 186.06 (C=N). Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено, m/z : 351.1104 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 351.1104 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1-Бензил-5-гидрокси-4,5-дифенил-1H-имидазол-2(5H)-он 3f



Выход 1.23 г (90%), порошок, т.пл. 194-196 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $J/\text{Гц}$: 4.09 (1H, д, $J=15.6$, CH_2); 4.30 (1H, д, $J=15.6$, CH_2); 7.05-7.19 (5H, м, Ph); 7.22-7.37 (5H, м, Ph); 7.40-7.45 (2H, м, Ph); 7.52-7.57 (1H, м, Ph); 7.84 (1H, с, OH); 7.99-8.02 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.51, (CH_2); 92.92 (C(Ph-OH)); 125.28, 126.65, 127.75, 128.73, 128.79, 129.69, 133.39, 136.86, 137.38 (Ph); 163.95 (C=O); 186.97 (C=N). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено, m/z : 343.1432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 343.1441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

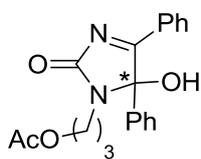
2-(5-Гидрокси-2,5-дигидро-2-оксо-4,5-дифенил-1H-имидазол-1-ил)этил ацетат 3g



Выход 87%, белый порошок, т.пл. 195-197 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: $J/\text{Гц}$: 1.98 (3H, с, Me); 3.07–3.21 (1H, м, CH_2); 3.37-3.51 (1H, м, CH_2); 3.78–3.97 (2H, м, CH_2); 7.30-7.48 (7H, м, Ph); 7.51-7.58 (1H, м, Ph); 7.84 (1H, с, OH); 7.98-8.03 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.55 (Me); 37.60, 60.90 (CH_2); 92.70

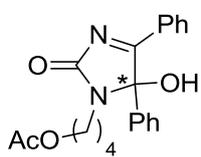
(C(Ph-OH)); 125.18, 128.64, 128.75, 128.92, 129.00, 129.71, 133.45, 136.90 (Ph); 163.96 (C=O); 170.07 (C=O(Ac)); 186.45 (C=N). Брутто-формула: C₁₉H₁₈N₂O₄. Найдено, *m/z*: 339.1323 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 339.1339 [M+H]⁺.

3-(5-Гидрокси-2,5-дигидро-2-оксо-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-1-ил)пропилацетат 3h



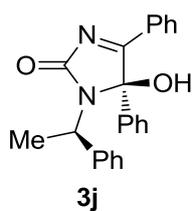
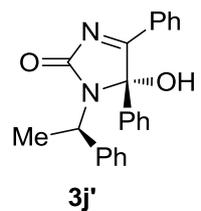
Выход 72%, белый порошок, т.пл. 115-117 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: *J*/Гц: 1.52-1.68 (2H, м, CH₂); 1.95 (3H, с, Me); 2.82–2.96 (1H, м, CH₂); 3.21-3.34 (1H, м, CH₂); 3.82–3.93 (2H, м, CH₂); 7.31-7.49 (7H, м, Ph); 7.52-7.59 (1H, м, CH₂); 7.78 (1H, с, OH); 7.97-8.02 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.60 (Me); 27.31, 35.80, 61.58 (CH₂); 92.83 (C(Ph-OH)); 125.10, 128.65, 128.74, 128.88, 129.00, 129.66, 133.37, 137.03 (Ph); 163.76 (C=O); 170.18 (C=O(Ac)); 186.18 (C=N). Брутто-формула: C₂₀H₂₀N₂O₄. Найдено, *m/z*: 353.1492 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 353.1496 [M+H]⁺.

4-(5-Гидрокси-2,5-дигидро-2-оксо-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-1-ил)бутилацетат 3i



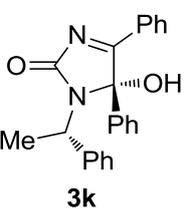
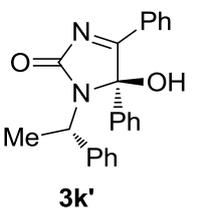
Выход 90%, белый порошок, т.пл. 140-142 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: *J*/Гц: 1.20-1.34 (2H, м, CH₂); 1.35-1.52 (2H, м, CH₂); 1.94 (3H, с, Me); 2.80–2.94 (1H, м, CH₂); 3.13-3.27 (1H, м, CH₂); 3.85 (2H, т, CH₂); 7.29-7.48 (7H, м, Ph); 7.49-7.61 (1H, м, Ph); 7.74 (1H, с, OH); 7.97-8.02 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.67 (Me); 24.63, 25.52, 38.41, 63.29 (CH₂); 92.79 (C(Ph-OH)); 125.10, 128.70, 128.75, 128.83, 128.98, 129.67, 133.35, 137.26 (Ph); 163.81 (C=O); 170.26 (C=O(Ac)); 186.10 (C=N). Брутто-формула: C₂₁H₂₂N₂O₄. Найдено, *m/z*: 367.1650 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 367.1652 [M+H]⁺.

(*R*)-5-Гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он 3j' и (*S*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он 3j (1.7:1)



Выход 92%, белый порошок, т.пл. 152-154 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.33 (3H, д, *J*=6.9, Me); 1.71 (3H, д, *J*=6.9, Me); 4.34 (1H, кв, *J*=7.0, CH); 4.45 (1H, кв, *J*=6.8, CH); 6.83-6.96 (4H, м, Ph); 6.97-7.12 (4H, м, Ph); 7.13-7.60 (18H, м, Ph); 7.87 (1H, м, OH); 7.90 (1H, м, OH); 7.97-8.06 (4H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.51, 19.41 (Me); 49.83, 50.09 (CH); 93.04, 93.49 (C(Ph-OH)); 126.41, 126.48, 126.70, 126.94, 127.25, 127.51, 127.83, 128.53, 128.60, 128.74, 128.92, 129.63, 133.29, 137.00, 141.63 (Ph); 162.84 (C=O); 185.42 (C=N). Брутто-формула: C₂₃H₂₀N₂O₂. Найдено, *m/z*: 357.1594 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 357.1598 [M+H]⁺.

(*R*)-5-Гидрокси-4,5-дифенил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он 3k' и (*S*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*S*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он 3k (2.8:1)

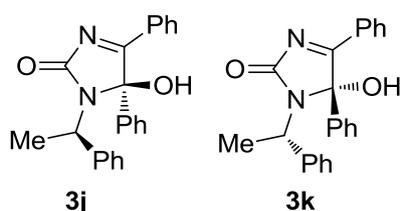


Выход 90%, белый порошок, т.пл. 156-158 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.33 (3H, д, *J*=7.1, Me); 1.71 (3H, д, *J*=7.1, Me); 4.34 (1H, кв, *J*=7.0, CH); 4.45 (1H, кв, *J*=7.0, CH); 6.83-6.96 (4H, м, Ph); 6.97-7.12 (4H, м, Ph); 7.13-7.60 (18H, м, Ph); 7.87 (1H, м, OH); 7.90 (1H, м, OH); 7.97-8.06 (4H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.51, 19.41 (Me); 49.83, 50.09 (CH); 93.04, 93.49 (C(Ph-OH)); 126.41, 126.48, 126.70, 126.94, 127.25, 127.51, 127.83, 128.53, 128.60, 128.74, 128.92, 129.63, 133.29, 137.00, 141.63 (Ph); 162.84 (C=O); 185.42 (C=N). Брутто-формула: C₂₃H₂₀N₂O₂. Найдено, *m/z*: 357.1594 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 357.1598 [M+H]⁺.

Ph); 6.97-7.12 (4H, м, Ph); 7.13-7.60 (18H, м, Ph); 7.86 (1H, м, OH); 7.89 (1H, м, OH); 7.97-8.02 (4H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.50, 19.41 (Me); 49.84, 50.06 (CH); 93.01, 93.48 (C(Ph-OH)); 126.41, 126.47, 126.70, 126.94, 127.25, 127.52, 127.84, 128.52, 128.60, 128.73, 128.92, 129.63, 133.28, 137.00, 141.61 (Ph); 162.84 (C=O); 185.40 (C=N). Брутто-формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено, m/z : 357.1592 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 357.1598 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-5-Гидрокси-4,5-дифенил-1-((R)-1-фенилэтил)-1H-имидазол-2(5H)-он 3j // (S)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-имидазол-2(5H)-он 3k

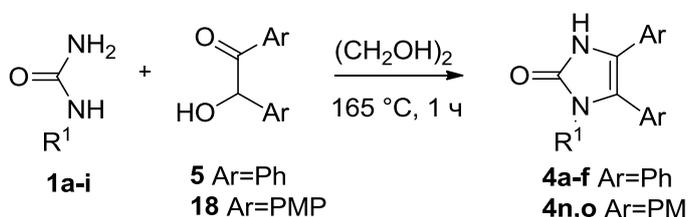
К раствору имидазолонов **3j'** и **3j** (1.7:1) (или **3k'** и **3k**) (2 ммоль, 0.71 мг) в MeCN (20 мл) добавляют HCl (0.2 мл, 36.5%) и кипятят 10 мин. Через 12 ч отфильтровывают осадок имидазолона **3j** (или **3k**).



Выход **3j** 93%, **3k** 90%, белый порошок, т.пл. 160-162 °С, $[\alpha]_D^{20} = +278.8$ (**3j**, $c=0.2$, DMSO), $[\alpha]_D^{20} = -278.0$ (**3k**, $c=0.2$, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 (3H, д, $J=7.2$, Me); 4.34 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 7.18-7.32 (4H, м, Ph); 7.33-7.56 (9H, м, Ph); 7.88 (1H, с, OH); 7.92-8.01 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.39 (Me); 49.70 (CH); 93.38 (C(Ph-OH)); 125.29, 126.59, 126.80, 127.10, 127.40, 127.72, 128.42, 128.51, 128.59, 128.63, 128.82, 129.50, 133.18, 136.85, 141.44 (Ph); 162.38 (C=O); 185.32 (C=N). Брутто-формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено, **3j**, m/z : 357.1596 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, **3k**, m/z : 357.1591 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 357.1598 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.3 Методы синтеза имидазолинов 4

Метод 1. Суспензию 2-гидрокси-1,2-дифенилэтанона (бензоина) **5** или 2-гидрокси-1,2-бис(4-метоксифенил)этанона **19** (21.20 г, 0.10 моль) и соответствующей мочевины **1a-i** (0.40 моль) в $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ (40 мл) выдерживают при 165 °С 1 ч. После охлаждения реакционную массу экстрагируют смесью $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (1:3), хлороформный слой упаривают. Образовавшуюся смолу затирают MeCN (30 мл) и отфильтровывают продукт **4** [14].



Метод 2. К раствору соответствующего 1-замещенного 5-гидрокси-4,5-дифенил-1H-имидазол-2(5H)-она **3a-k** (имидазооксазолон **11**, имидазооксазинона **12**, имидазооксазепинона **15,21** (1 ммоль), трицикла **20**) и тиомочевины **29** (152 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют HCl (0.5 мл, 36.5%) и кипятят 2 мин. После охлаждения реакционной массы

выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и высушивают осадок соединений **4a-k,m-q**. Выходы количественные.

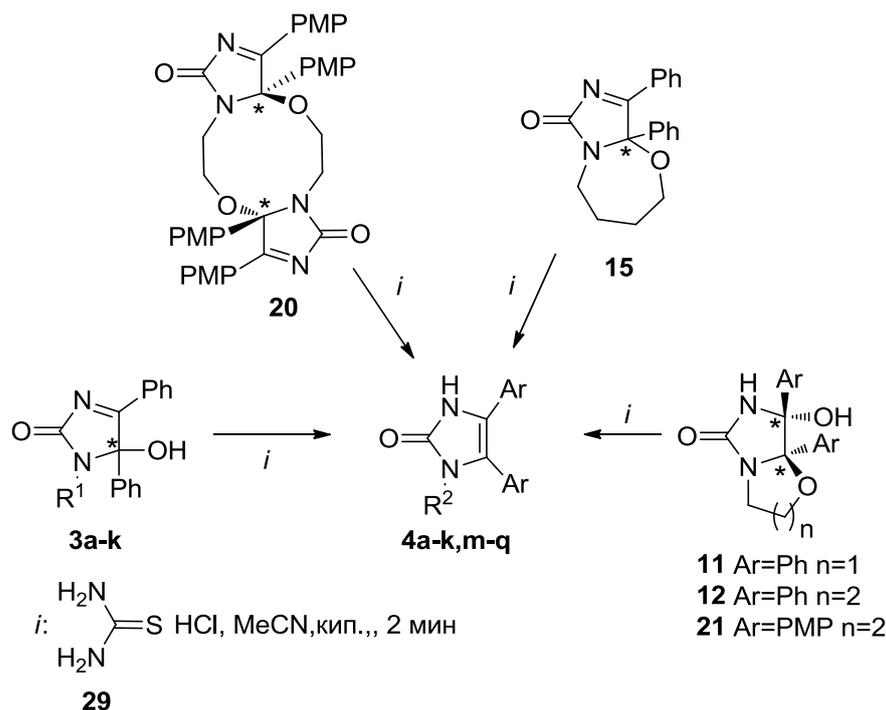
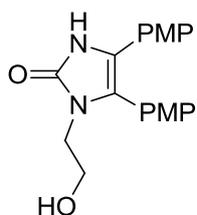


Таблица 2 Температуры плавления синтезированных имидазолинонов **4**

№	Имидазолинон 4	R ¹	Тпл метод 1	Тпл метод 2	Тпл лит, [№]	Ссылка, [№]
1	4a	Me	286-288	285-287	286-288	156
2	4b	Et	260-262	258-260	260-262	156
3	4c	Pr	250-252	254-256	250-252	156
4	4d	Bu	218-220	214-216	218-220	86
5	4e	Ph	259-261	267-269	264-266	16
7	4f	Bn	176-178	181-183	182-184	63
8	4g	(CH ₂) ₂ OH	217-219	216-218	212-214	86

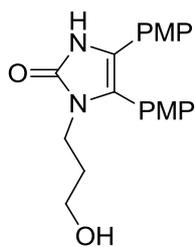
1-(2-Гидроксиэтил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1H-имидазол-2(3H)-он **4n**



Выход метод **1** 70%, метод **2** из трицикла **20** 96%, белый порошок, т.пл. метод **1** 214-216 °С, метод **2** 210-212 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J,Гц): 3.30-3.50 (4H, м, 2CH₂); 3.68 (3H, с, OMe); 3.80 (3H, с, OMe); 4.48 (1H, с, OH); 6.78 (2H, д, J = 8.4, Ar); 6.98-7.12 (4H, м, Ar); 7.28 (2H, д, J = 8.4, Ar); 10.67 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.86 (CH₂), 55.06, 55.14 (OMe); 58.88 (CH₂);

113.91, 114.07, 114.46, 116.97, 119.21, 121.83, 122.49, 126.69, 128.296 132.44 (Ar); 153.26 (C=O), 157.84, 159.41 (C(OMe)). Найдено: С 67.07%, Н 5.94%, N 8.21%. C₁₉H₂₀N₂O₄. Вычислено: С 67.05%, Н 5.92%, N 8.23%.

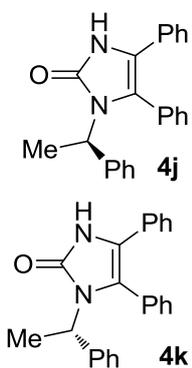
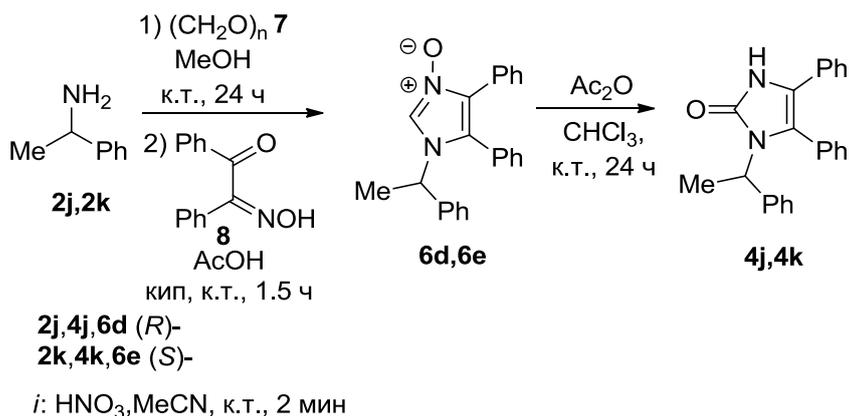
1-(3-Гидроксипропил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-он **4o**



Выход метод **1** 12%, метод **2** из бицикла **20** 98%, белый порошок, т.пл. метод **1** 218-220 °С, метод **2** 219-221 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J,Гц): 1.40-1.60 (2H, м, CH₂); 3.20-3.31 (2H, м, CH₂); 3.40-3.52 (2H, м, CH₂); 3.68 (3H, с, OMe); 3.80 (3H, с, OMe); 4.47 (1H, т, J = 4.85, OH); 6.78 (2H, д, J = 8.5, Ar); 6.98-7.12 (4H, м, Ar); 7.28 (2H, д, J = 8.5, Ar); 10.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 32.30, 37.67 (CH₂), 55.02, 55.10 (OMe); 58.14 (CH₂); 113.37, 114.46, 117.08, 118.88, 121.80, 122.41, 126.61, 132.20 (Ar); 153.17 (C=O); 157.81, 159.36 (C(OMe)). Найдено: С 67.75%, Н 6.27%, N 7.92%. C₂₀H₂₂N₂O₄. Вычислено: С 67.78%, Н 6.26%, N 7.90%.

Синтез (*R*)- и (*S*)-4,5-дифенил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **4j,k**

Метод **1**. (*R*)- или (*S*)-4,5-дифенил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-3-оксид **6d** или **6e** (3.40 г, 10 ммоль) соответственно растворяют в CHCl₃ (15 мл) и добавляют Ac₂O (2.4 мл, 25 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) при охлаждении на ледяной бане. На следующий день к раствору добавляют EtOH (30 мл), перемешивают 30 мин и упаривают, после чего полученную смолу экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают до смолы, затирают MeCN (15 мл) и отфильтровывают продукт.



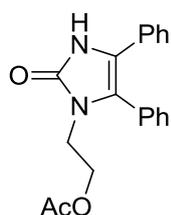
Метод **2** (см. стр 151). Выход **4j** 93%, **4k** 90%, белый порошок, т.пл. 160-162 °С, [α]_D²⁰ = +278.8 (**3j**, c=0.2, DMSO), [α]_D²⁰ = -278.0 (**3k**, c=0.2, DMSO), *ee* > 99%.

Выход метод **1** **4j,k** 65%, метод **2** **4j,k** 97%, белый порошок, т.пл. метод **1**, метод **2** 211-213 °С, [α]_D²⁸ = +21.8 (**4j**, c=0.1, CHCl₃), [α]_D²⁸ = -21.5 (**4k**, c=0.1, CHCl₃), *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; J/Гц: 1.70 (3H, д, J = 7.1, Me); 4.93 (1H, кв, J = 6.9, CH); 7.01-7.51 (15H, м, Ph); 10.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; J/Гц: 18.11 (Me); 51.16 (CH); 117.42, 120.79 (C(Ph)); 125.28, 126.32, 126.44, 126.83, 128.18, 128.31, 128.97, 129.05, 129.66, 129.88, 131.27, 141.78 (Ph); 152.92 (C=O). Брутто-формула: C₂₃H₂₀N₂O. Найдено, *m/z*: 341.1640 [M+H]⁺. C₂₁H₂₄N₄O₃. Вычислено, *m/z*: 341.1648 [M+H]⁺.

Синтез 2-(2-оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)этил ацетата 4g, 4-(2,3-дигидро-2-оксо-4,5-дифенил-1H-имидазол-1-ил)пропилацетата 4h 4-(2,3-дигидро-2-оксо-4,5-дифенил-1H-имидазол-1-ил)бутилацетата 4i

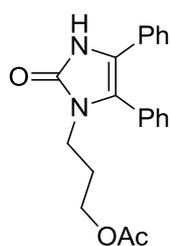
К суспензии соответствующего 1-(гидроксиалкил)-4,5-дифенил-1H-имидазол-3-оксида (25 ммоль) в CHCl_3 (20 мл) добавляют по каплям раствор Ac_2O (6.4 мл, 62.5 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) в течение 30 мин при охлаждении на ледяной бане. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 24 ч, после чего добавляют EtOH (30 мл), перемешивают 30 мин, упаривают наполовину и оставляют кристаллизоваться. Кристаллы продукта отфильтровывают и промывают EtOH [61].

2-(2-Оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)этил ацетат 4g



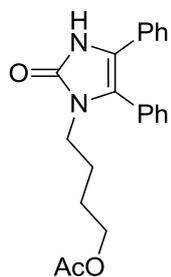
Выход 37%, белый порошок, т.пл. 194-196 °С (лит. 187-190° [61])

3-(2-Оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропилацетат 4h



Выход 37%, белый порошок, т.пл. 157-159°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J, \Gamma\text{ц}$): 1.59-1.71 (2H, м, CH_2); 1.85 (3H, с, Me); 3.52 (2H, т, $J=6.9$, CH_2); 3.84 (2H, т, $J=6.1$, CH_2); 7.08-7.22 (5H, м, Ph); 7.31-7.42 (2H, м, Ph); 7.43-7.53 (3H, м, Ph); 10.78 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.45 (Me); 27.81, 37.45, 61.24 (CH_2); 117.24, 120.32 (Ph-C=C-Ph); 125.30, 126.40 (C(Ph)); 128.29, 128.83, 129.06, 129.64, 130.69 (Ph); 153.10 (C=O); 170.02 (COO). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, m/z : 359.1362 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 359.1366 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4-(2,3-Дигидро-2-оксо-4,5-дифенил-1H-имидазол-1-ил)бутилацетат 4i



Выход 54%, белый порошок, т. пл. 160-162°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J, \Gamma\text{ц}$): 1.27-1.45 (4H, м, 2CH_2); 1.80-2.10 (3H, с, Me); 3.32-3.51 (2H, м, CH_2); 3.70-3.95 (2H, м, CH_2); 7.03-7.27 (5H, м, Ph); 7.32-7.42 (2H, м, Ph); 7.43-7.57 (3H, м, Ph); 10.80 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.66 (Me); 25.14, 25.32, 39.78, 63.17 (CH_2); 117.26, 120.39 (Ph-C=C-Ph); 125.38, 126.49 (C(Ph)); 128.39, 128.96, 129.15, 129.71, 129.83, 130.71 (Ph); 153.16 (C=O); 170.31 (COO). Найдено: С 71.96%, Н 6.34%, N 7.95%. Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: С 71.98%, Н 6.33%, N 7.99%.

3.4 Синтез 1-замещенных 4,5-дифенил-1H-имидазол-3-оксидов 6

К раствору соответствующего амина **2g-i,1** (0.1 моль) в MeOH (50 мл) добавляют параформ **7** (3.00 г, 0.10 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре

24 ч, затем упаривают досуха. Смолу растворяют в метаноле (50 мл), добавляют 2-(гидроксиимино)-1,2-дифенилэтанон **8** (22.50 г, 0.10 моль) и кипятят реакционную массу 3 ч, после чего упаривают, экстрагируют смесь $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), хлороформный слой упаривают. Полученную смолу затирают с Et_2O , осадок отфильтровывают.

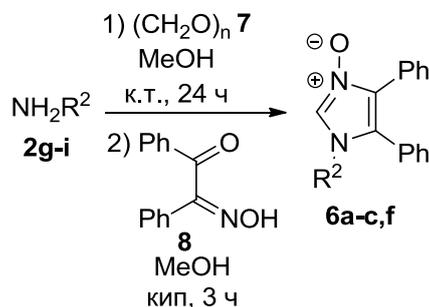
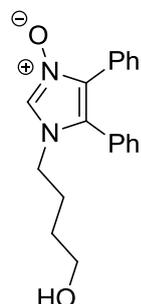


Таблица 3

№	N-оксид 6	R^1	Тпл, °С	Тпл лит, °С	Ссылка, [№]
1	6a	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	191-193	197-199	61
2	6b	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	194-96	191-193	155
3	6f	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$	120-122	182-184	61

1-(4-Гидроксибутил)-4,5-дифенил-1H-имидазол 3-оксид **6c**

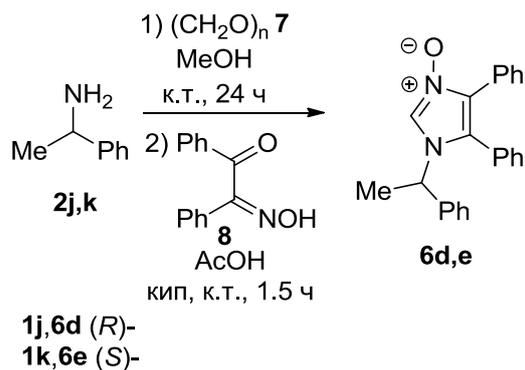
Выход 79%, белый порошок, т. пл. 149-151°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.15-1.35 (2H, м, CH_2); 1.47-1.70 (2H, м, CH_2); 3.20-3.30 (2H, м, CH_2); 3.82 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2); 4.50-4.62 (1H, м, OH); 7.15-7.30 (2H, м, Ph); 7.31-7.54 (8H, м, Ph); 8.58 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.50, 29.07, 45.34, 59.93 (CH_2); 125.93, 126.33, 127.55, 127.66, 127.76, 127.93, 128.25, 128.54, 129.02, 129.09, 129.24, 129.38, 130.01, 130.71, 132.85 (Ph, (Ph)-C=C-(Ph), CH). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено: С 74.02%, Н 6.53%, N 9.05%. Брутто-формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: С 74.00%, Н 6.54%, N 9.08%. MS, m/z , ($I_{\text{отн}}$ %): 308 (20) $[\text{M}]^+$, 292 (100), 262 (58), 233 (13), 219 (26), 176 (15), 165 (32), 135 (63), 119 (38), 104 (86).



Синтез (R)- и (S)-4,5-дифенил-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазол-3-оксидов **6d** и **6e**

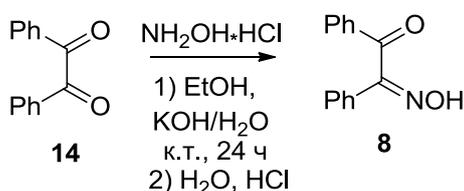
К раствору (R)- или (S)-1-фенилэтиламина **2j,k** (2.42 г, 0.02 моль) в MeOH (50 мл) добавляют параформ **7** (0.63 г, 0.02 моль) и перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Затем реакционную массу упаривают, растворяют в AcOH (50 мл) и добавляют 2-(гидроксиимино)-1,2-дифенилэтанон **8** (4.55 г, 0.02 моль). Полученную смесь перемешивают в течение 12 ч. Затем барботируют в течение 1.5 ч HCl газообразный, после чего реакционную экстрагируют смесью $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (1:4). Хлороформный слой упаривают, к смоле добавляют EtOH (50 мл) и NaHCO_3 (5.0 г). Через 30 мин полученную массу экстрагируют смесью

CHCl₃:H₂O (1:2). Хлороформный слой упаривают и затирают с Et₂O [155]. Т.пл. **6d** 214-216 °С, (лит. 217-219 °С); т.пл. **6e** 217-219 °С, (лит. 218-220 °С).



3.5 Синтез 2-(гидроксиимино)-1,2-дифенилэтанона **8**

К суспензии бензила **14** (30.00 г, 0.14 моль) и гидрохлорида гидроксиламина (9.76 г, 0.14 моль) в этаноле (100 мл) при охлаждении на ледяной бане добавляют 30 мл водного раствора КОН (15.10 г, 0.28 моль), раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной массе добавляют воду (300 мл) и HCl (10 мл, 36.5%). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 96%. Тпл.=137-139 °С, (лит. 140-142 °С) [157].



3.6 Синтез 1-замещенных 5-метокси-4,5-дифенил-1H-имидазол-2(5H)-онов **9**

К суспензии соответствующего имидазолинона **4** (0.01 моль) в MeOH (20 мл) добавляют по каплям HNO₃ (65%) Полноту протекания процесса контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную массу экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают и затирают Et₂O [105].

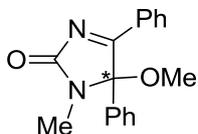
(R)-5-Метокси-4,5-дифенил-1-((S)-1-фенилэтил)-1H-имидазол-2(5H)-он **9a**

Выход из имидазолинона **4k** 93%, бесцветные кристаллы, т.пл.=191-193 °С, [α]_D²⁰ = -25.0 (c=0.1, MeOH), ee>99%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; 1.72 (3H, д, J=7.1, Me(CH)); 3.17 (3H, с, OMe); 4.38 (1H, кв, J=7.2, CH); 6.85-6.95 (2H, м, Ph); 6.96-7.05 (3H, м, Ph); 7.10-7.27 (5H, м, Ph); 7.44 (2H, т, J=7.6, Ph); 7.54-7.61 (1H, м, Ph); 7.89-7.95 (2H, д, J=7.6, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.:19.34 (Me); 50.72 (OMe); 51.25 (CH); 97.65 (C(Ph-OMe)); 125.45, 126.65, 126.91, 127.53, 128.49, 128.87, 128.94, 129.09(Ph);

133.99, 135.37, 141.56 (C(Ph)); 162.94 (C=O); 183.70 (C=N). Брутто-формула: C₂₄H₂₂N₂O₂.
Найдено: С 77.85%, Н 5.97%, N 7.61%. Вычислено: С 77.81%, Н 5.99%, N 7.56%. MS, m/z, (I %): 370[M⁺] (2), 267(12), 224(8), 162(100), 121(70), 105(70), 91(97).

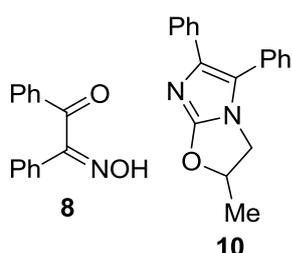
5-Метокси-1-метил-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он **9b**

Получен из имидазолинона **4a**. Тпл 153-155 °С, (лит. 162-164 °С [105]).



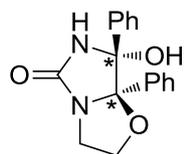
3.7 Синтез сокристалла 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазола **8** и 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтанона **10** (1:1)

К суспензии *N*-оксида **6f** (13.25 г, 45 ммоль) в CHCl₃ (50 мл) добавляют раствор Ac₂O (7.2 мл, 75 ммоль) в CHCl₃ (15 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем добавляют EtOH (50 мл), перемешивают раствор 30 мин, после чего растворитель упаривают. К полученной смоле добавляют EtOH (40 мл) и оставляют кристаллизоваться, через 2 суток отфильтровывают кристаллы продукта.



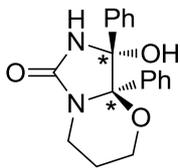
Выход 6.76 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–148 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.54 (3H, д, J=6.2, CH₃); 3.81–3.86 и 4.30–4.35 (1H, м, 3-CH₂); 5.38–5.49 (1H, м, 2-CH); 7.10–7.52 (15H, м, Ph); 7.59 (2H, т, J=7.5, Ph); 7.72 (1H, т, J=7.2, H Ph); 7.86 (2H, д, J=7.7, Ph); 11.79 (1H, с, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.98 (Me); 49.10 (CH); 83.75 (CH₂); 121.08, 125.54, 126.25, 126.56, 127.44, 128.07, 128.79, 128.84, 129.04, 129.33, 129.92, 130.48, 131.54 (Ph); 134.35, 134.60, 135.25, 136.18 (C(Ph)); 154.64 (C=O); 158.49 (C-O); 195.23 (C=N). Брутто-формула: C₁₈H₁₇N₂O. Найдено, m/z: 277.1340 [M(5)+H]. Вычислено, m/z: 277.1335.

3.8 Синтез (7*R**,7*aR**)-7-гидрокси-7,7*a*-дифенилтетрагидроимидазо[5,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-она **11**



К суспензии имидазолинона **4m** (0.01 моль) в MeCN (20 мл) добавляют по каплям HNO₃ (65%) Полноту протекания процесса контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную массу экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают и затирают Et₂O. Выход 90%. Тпл. = 202-204 °С, (лит. 204-206 °С) [105].

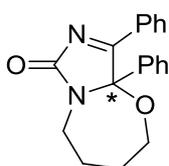
3.9 Синтез (8*R**,8*aR**)-8-гидрокси-8,8*a*-дифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[5,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-она **12**



К смеси мочевины **1h** (2.36 г, 0.02 моль) и бензила **14** (2.10 г, 0.01 ммоль) в PrOH (30 мл) добавляют HCl (0.6 мл, 36.5%). Реакционную смесь кипятят 2 ч. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают и промывают Et₂O отюензила. Выход 63%. Тпл. = 254-256 °С, (лит 260-263 °С) [105].

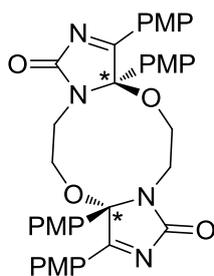
3.10 Синтез 9,9а-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9аH)-она 15

К суспензии имидазолинону **4i** (4.73 г, 14 ммоль) в MeCN (35 мл) добавляют по HNO₃ (65%). Полноту протекания процесса контролируют по изменению цвета и растворению осадка имидазолинона **4i**. Реакционную массу экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают, смолу затирают с Et₂O.



Выход 35%, бесцветные кристаллы, т. пл. 226-228°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 1.50-1.81 (4H, м, 2CH₂); 2.54-2.70 (1H, м, CH₂); 3.07 (1H, т, *J* = 11.4, CH₂); 3.66 (1H, д, *J* = 14.4, CH₂); 3.98 (1H, д, *J* = 13.3, CH₂); 7.28-7.48 (7H, м, Ph); 7.54-7.62 (1H, м, Ph); 7.95-7.99 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.31, 29.53, 38.93, 65.01 (CH₂); 96.78 (O-C-Ph); 125.33, 128.29, 128.92, 128.95, 129.12, 129.52, 133.80, 136.70 (Ph); 163.88 (C=O); 185.16 (C=N). %. MS, *m/z*, (*I*_{отн} %): 306(11) [M]⁺, 203(100), 175(21), 147(28), 117(30), 105(63). Брутто-формула: C₁₉H₁₈N₂O₂. Найдено: С 74.46%, Н 5.95%, N 9.16%. C₁₉H₁₈N₂O₂. Вычислено: С 74.49%, Н 5.92%, N 9.14%.

3.11 Синтез (3aR*,10aS*)-3,3a,10,10a-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазепин-1,8(3aH,10aH)-диона 20

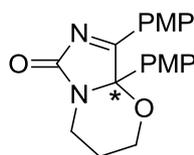


К суспензии имидазолинона **4n** (8.50 г, 25 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляют по каплям HNO₃ (65%). Полноту протекания процесса контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную смесь экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают и добавляют свежую порцию CHCl₃ (10 мл).

Выход 22%, белый порошок, т.пл. >355°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 2.43-2.60 (2H, м, CH₂); 2.98-3.07 (2H, м, CH₂); 3.62-3.70 (2H, м, CH₂); 3.79 (6H, с, 2OMe); 3.79 (6H, с, 2OMe), 4.00-4.25 (2H, м, CH₂); 7.02 (8H, д, *J* = 8.6, Ar); 7.19-7.35 (4H, м, Ar); 7.95 (4H, д, *J* = 8.7, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 55.18, 55.65 (OMe); 55.86, 58.38 (CH₂), 96.69 (O-C-Ar); 114.85, 120.53, 126.32, 126.42 131.53, 132.03 (Ar); 159.71 (C(OMe)); 164.02, 164.03 (C=O), 183.51 (C=N). Брутто-формула: C₃₈H₃₆N₄O₈. Найдено, *m/z*: 677.2593 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 677.2606 [M+H]⁺.

3.12 Синтез 8,8a-бис(4-метоксифенил)-3,4-дигидро-2H-имидазо[5,1-b][1,3]оксазин-6(8aH)-она 21

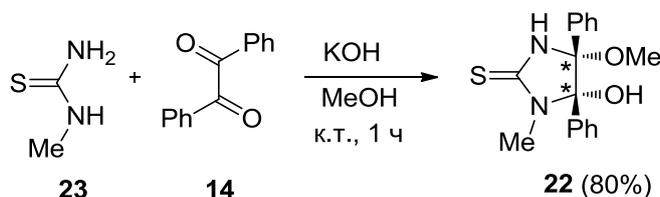
К суспензии имидазолинона **4o** (0.35 г, 1 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют по каплям HNO₃ (65%). Полноту протекания процесса контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную массу экстрагируют смесью CHCl₃:H₂O (1:1), хлороформный слой упаривают и затирают с Et₂O.



Выход 70%, белый порошок, т.пл. 188-190°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J,Гц): 1.50-1.60 (1H, м, CH₂); 1.61-1.80 (1H, м, CH₂); 2.80-3.00 (1H, м, CH₂); 3.50-3.67 (1H, м, CH₂); 3.69-3.76 (2H, м, CH₂); 3.73 (3H, с, OMe); 3.79 (3H, с, OMe), 6.93-7.05 (4H, м, Ar); 7.39 (2H, т, J = 8.6, Ar); 8.03 (2H, д, J = 8.8, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 24.43, 36.04 (CH₂); 55.14, 55.52 (OMe); 62.83 (CH₂), 93.54 (O-C-Ph); 112.08, 113.14, 114.30, 114.76, 120.90, 125.05, 126.40, 128.37, 129.31, 130.84, 131.85, 159.65 (Ar); 163.39 (C=O); 184.57 (C=N). Брутто-формула: C₂₀H₂₀N₂O₄. Найдено, m/z: 375.1305 [M+Na]⁺. Вычислено, m/z: 375.1315 [M+Na]⁺.

3.13 Синтез (4R*,5S*)-5-гидрокси-4-метокси-1-метил-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона 22

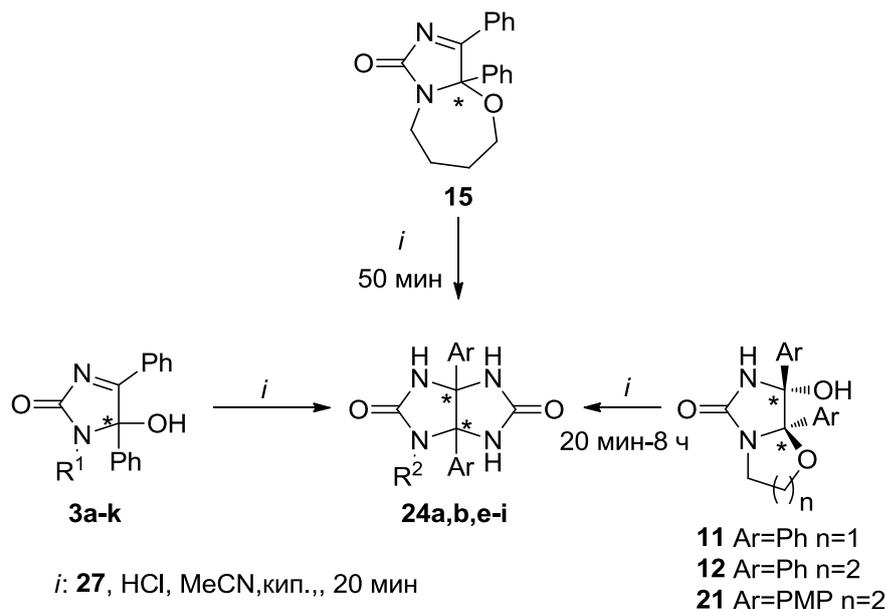
К суспензии бензила **14** (10.50 г, 50 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляют 1-метилтиомочевину **23** (4.50 г, 50 ммоль) и раствор KOH (1.50 г, 27 ммоль) в H₂O (5 мл). Реакционную массу нагревают при перемешивании до 35 °C, при этом наблюдается растворение бензила **14** и выпадение продукта реакции **22**. Через 30 минут образовавшийся осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход 70 %, т.пл. 138-140 °C (лит. 135-137 °C) [109].



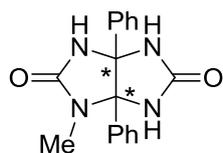
3.14 Общий метод синтеза 1-замещенных 3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дионов 24

К раствору соответствующего 1-замещенного 5-гидрокси-4,5-дифенил-1H-имидазол-2(5H)-она **3a-k** (имидазооксазолинона **11**, имидазооксазинона **12**, имидазооксазепинона **15,21**) (1 ммоль) и мочевины **27** (0.06 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят (20 мин для **3a-k** и **11**, 8 ч для **12**, 50 мин для **15** и 25 мин для **21**). После

охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2 мл) и H_2O (2 мл) и высушивают.

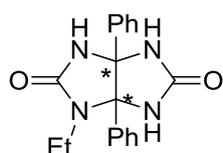


1-Метил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **24а**



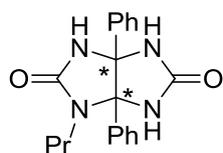
Выход 72%, белый порошок, т.пл. 308-310 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 2.53 (3H, с, Me); 6.89-6.99 (2H, м, Ph); 7.00-7.14 (8H, м, Ph); 7.86 (1H, с, NH); 7.97 (1H, с, NH); 8.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 25.82 (Me); 79.86, 85.04 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.10, 127.16, 127.31, 127.77, 127.81, 127.98 (Ph); 135.45, 137.98 (C(Ph)); 159.48, 160.39 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 309.1339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 309.1346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3а,6а-Дифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **24б**



Выход 72%, белый порошок, т.пл. 308-310 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.04 (3H, т, $J=7.05$, Me); 2.77-2.90 (1H, м, CH_2); 3.10-3.30 (1H, м, CH_2); 6.90-7.00 (2H, м, Ph); 7.01-7.14 (8H, м, Ph); 7.85 (1H, с, NH); 7.87 (1H, с, NH); 8.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 14.60 (Me); 35.45 (CH_2); 80.20, 85.48 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.11, 127.32, 127.34, 127.60, 127.86, 128.03 (Ph); 136.29, 138.05 (C(Ph)); 159.64, 160.37 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 323.1500 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 323.1503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

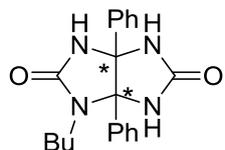
1-Пропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **24е**



Выход 70%, белый порошок, т.пл. 305-307 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.77 (3H, т, $J=7.3$, Me); 1.39-1.60 (2H, м, CH_2); 2.55-2.71 (1H, м, CH_2); 3.09-3.20 (1H, м, CH_2); 6.90-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.14 (8H, м, Ph); 7.84 (2H, с, 2NH), 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.25 (Me); 21.91, 42.47 (CH_2); 80.19, 85.45 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.07, 127.24, 127.31, 127.59, 127.81, 128.00 (Ph); 136.11, 138.06 (C(Ph));

159.64, 160.33 (C=O). Брутто-формула: C₁₉H₂₀N₄O₂. Найдено, *m/z*: 337.1658 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 337.1659 [M+H]⁺.

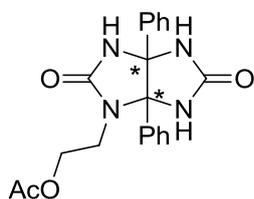
1-Бутил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 24f



Выход 59%, белый порошок, т.пл. 306-308 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.82 (3H, т, *J*=7.3, Me); 1.10-1.30 (2H, м, CH₂); 1.35-1.60 (2H, м, CH₂); 2.60-2.78 (1H, м, CH₂); 3.11-3.26 (1H, м, CH₂); 6.90-7.00 (2H, м, Ph); 7.01-7.14 (8H, м, Ph); 7.83 (1H, с, NH); 7.84 (1H, с, NH); 8.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР

¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 13.67 (Me); 19.72, 30.85, 40.60 (CH₂); 80.17, 85.46 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.07, 127.23, 127.30, 127.57, 127.80, 127.98 (Ph); 136.11, 138.07 (C(Ph)); 159.62, 160.29 (C=O). Брутто-формула: C₂₀H₂₂N₄O₂. Найдено, *m/z*: 351.1816 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 351.1816 [M+H]⁺.

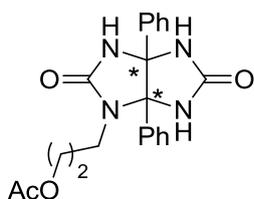
2-(2,5-Диоксо-3а,6а-дифенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)этилацетат 24g



Выход 33%, белый порошок, т.пл. 151-153°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.96 (3H, с, Me); 2.94-3.07 (1H, м, CH₂); 3.35-3.43 (1H, м, CH₂); 3.99-4.11 (2H, м, CH₂); 6.93-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.14 (8H, м, Ph); 7.91 (1H, с, NH), 8.06 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 20.69 (Me); 36.69,

61.41 (CH₂); 80.42, 85.40 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.16, 127.32, 127.44, 127.72, 127.99, 128.22, 129.57, 129.64 (Ph); 135.88, 137.91 (C(Ph)); 159.82, 160.30 (C=O); 170.23 (C=O(Ac)). Брутто-формула: C₂₀H₂₀N₄O₄. Найдено, *m/z*: 381.1547 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 381.1557 [M+H]⁺.

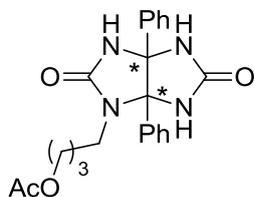
3-(2,5-Диоксо-3а,6а-дифенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)пропилацетат 24h



Выход 75%, белый порошок, т.пл. 231-233°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.96 (3H, с, Me); 1.71-1.87 (2H, м, CH₂); 1.96 (3H, с, Me); 2.68-2.82 (1H, м, CH₂); 3.20-3.31 (1H, м, CH₂); 3.89-4.03 (2H, м, CH₂); 6.89-6.99 (2H, м, Ph); 7.00-7.13 (8H, м, Ph); 7.88 (1H, с, NH); 7.95 (1H, с, NH); 8.13

(1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 20.74 (Me); 28.06, 37.94, 61.41 (CH₂); 80.30, 85.50 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.12, 127.27, 127.42, 127.75, 127.95, 128.17 (Ph); 135.95, 137.98 (C(Ph)); 159.70, 160.40 (C=O); 170.39 (C=O(Ac)). Брутто-формула: C₂₁H₂₂N₄O₄. Найдено, *m/z*: 395.1703 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 395.1714 [M+H]⁺.

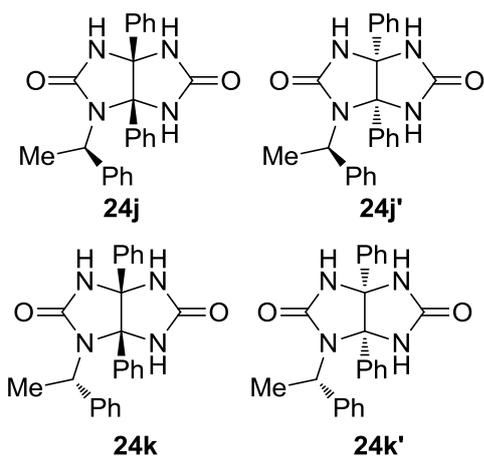
4-(2,5-Диоксо-3а,6а-дифенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)бутилацетат 24i



Выход 74%, белый порошок, т.пл. 188-190°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.45-1.56 (4H, м, 2CH₂); 1.96 (3H, с, Me); 2.62-2.75 (1H, м, CH₂); 3.15-3.27 (1H, м, CH₂); 3.91-4.98 (2H, м, CH₂); 6.91-6.99 (2H, м, Ph); 7.02-7.13 (8H, м, Ph); 7.85 (1H, с, NH), 7.89 (1H, с, NH), 8.09 (1H, с, 1NH). Спектр

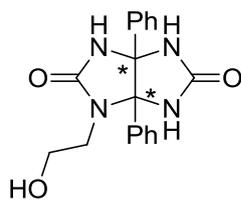
ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.70 (Me); 25.32, 25.74, 40.40, 63.61 (CH_2); 80.24, 85.50 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.11, 127.27, 127.35, 127.64, 127.87, 128.06, 129.51, 129.58 (Ph); 136.05, 138.06 (C(Ph)); 159.67, 160.30 (C=O); 170.34 (C=O(Ac)). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, m/z : 409.1865 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 409.1870 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

((3aR,6aS)-3a,6a-Дифенил-1-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24j и (3aS,6aR)-3a,6a-дифенил-1-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24j' и ((3aR,6aS)-3a,6a-Дифенил-1-((S)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24k и (3aS,6aR)-3a,6a-дифенил-1-((S)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (1:1) 24k'



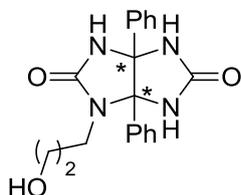
Выход 40% (**24j+24j'**), 41% (**24k+24k'**), т.пл. 299-301°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.55-1.65 (6H, м, 2Me); 4.09 (1H, кв, $J=6.6$, CH); 4.26 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 6.83-6.99 (4H, м, Ph); 7.00-7.33 (24H, м, Ph); 7.37-7.48 (2H, м, Ph); 7.82 (1H, с, NH); 7.89 (2H, с, 2NH); 7.94 (1H, с, NH); 8.17 (1H, с, NH); 8.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 19.59, 20.19 (Me); 52.78 (CH); 80.49, 85.90 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.12, 126.27, 126.55, 127.10, 127.18, 127.32, 127.47, 127.65, 127.85, 128.14 (Ph); 136.51, 138.18, 143.22 (C(Ph)); 159.60 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено: C 72.30%, H 5.62%, N 14.05%. Вычислено: C 72.34%, H 5.57%, N 14.06%. MS, m/z , (I %): 398(2) $[\text{M}]^+$, 383(6), 293(10), 251(37), 236(86), 224(2), 208(8), 193(7), 180(5), 173(100).

1-(2-Гидроксиэтил)-3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24l



Выход 85%, белый порошок, т.пл. 315°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 2.70-2.85 (1H, м, CH_2); 3.19-3.32 (1H, м, CH_2); 3.35-3.54 (2H, м, CH_2); 4.77 (1H, т, $J=5.05$, OH); 6.90-6.99 (2H, м, Ph); 7.00-7.14 (8H, м, Ph); 7.88 (1H, с, NH), 7.95 (1H, с, NH), 8.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 43.19, 59.52 (CH_2); 80.30, 85.29 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.14, 127.34, 127.38, 127.68, 127.92, 128.09 (Ph); 136.01, 137.99 (C(Ph)); 159.96, 160.42 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 339.1449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 339.1457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

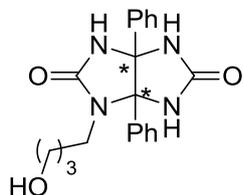
1-(3-Гидроксипропил)-3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24m



Выход 66%, белый порошок, т.пл. 305-307 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.57-1.73 (2H, м, CH_2); 2.67-2.81 (1H, м, CH_2); 3.19-3.30 (1H, м, CH_2); 3.34-3.43 (2H, м, CH_2); 4.40 (1H, т, $J=5.00$, OH); 6.90-6.99 (2H, м, Ph);

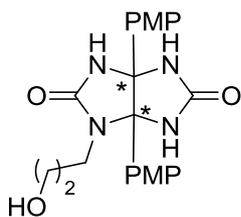
7.00-7.14 (8 H, м, Ph); 7.88 (1H, с, NH), 7.92 (1H, с, NH), 8.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.08, 38.28, 58.76 (CH_2); 80.38, 85.73 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.19, 127.37, 127.45, 127.75, 127.97, 128.17 (Ph); 136.13, 138.11 (C(Ph)); 159.98, 160.46 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 375.1422 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 375.1428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-Гидроксибутил)-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24n



Выход 91%, белый порошок, т.пл. 282-284°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.26-1.40 (2H, м, CH_2); 1.44-1.59 (2H, м, CH_2); 2.60-2.73 (1H, м, CH_2); 3.11-3.26 (1H, м, CH_2); 3.29-3.40 (2H, м, CH_2); 4.34 (1H, т, $J=5.00$, OH); 6.90-6.99 (2H, м, Ph); 7.00-7.14 (8 H, м, Ph); 7.84 (1H, с, NH), 7.86 (1H, с, NH), 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.59, 30.08, 40.87, 60.58 (CH_2); 80.19, 85.49 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.08, 127.25, 127.32, 127.61, 127.82, 128.01 (Ph); 136.11, 138.08 (C(Ph)); 159.65, 160.32 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 389.1580 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 389.1584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

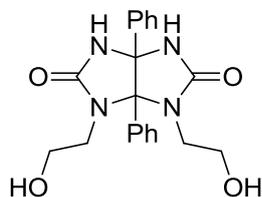
1-(3-Гидроксипропил)-3а,6а-бис(4-метоксифенил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 24о



Выход 82%, белый порошок, т.пл. 285-287°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.55-1.72 (2H, м, CH_2); 2.65-2.81 (1H, м, CH_2); 3.15-3.29 (1H, м, CH_2); 3.30-3.42 (2H, м, CH_2); 3.65 (6H, с, 2OMe); 4.34-4.45 (1H, м, OH); 6.61-6.73 (4H, м, Ar); 6.87 (2H, д, $J = 8.0$, Ar); 6.98 (2H, д, $J = 8.4$, Ar); 7.76 (1H, с, NH); 7.81 (1H, с, NH); 7.94 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.11, 38.12 (CH_2); 55.11 (OMe); 58.75 (CH_2); 80.18, 85.52 ((Ar)-C-C-(Ar)); 112.87, 113.16, 128.12, 128.46, 128.56, 128.66, 130.21 (Ar); 158.90, 158.96 (C(OMe)); 159.91, 160.35 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$. Найдено, m/z : 435.1636 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 435.1644 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.15 Синтез 1,6-бис(2-гидроксиэтил)-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-диона 32d

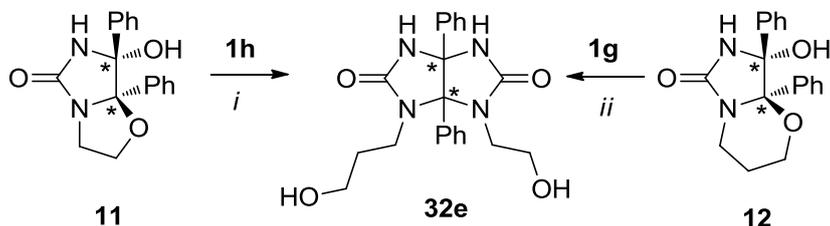
К раствору имидазооксазолонна **11** (296 мг, 1 ммоль) и 1-(2-гидроксиэтил)мочевины (104 мг, 1 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют HCl (0.2 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2 мл) и H_2O (2 мл) и высушивают.



Выход 93%, т.пл. 279-281°C [105].

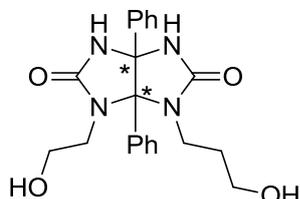
Метод 1. К раствору имидазооксазолона **11** и 1-замещенной мочевины **1h** (104 г, 1 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют HCl (0.2 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок имидазооксазинона **11** (выход 25%) отфильтровывают, следующий осадок гликольбурила **32e** промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают.

Метод 2. К раствору имидазооксазинона **12** и 1-замещенной мочевины **1g** (104 мг, 1 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляют HCl (0.2 мл, 36.5%) и кипятят 8 ч. После охлаждения реакционной массы выпавший отфильтровывают, промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают.



i: HCl, MeCN, кип., 20 мин

ii: HCl, MeCN, кип., 8 ч

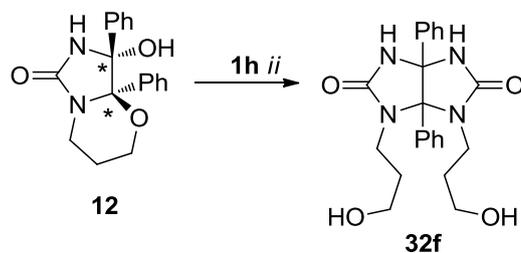


Выход метод **1** 41%; метод **2** 90%, т.пл. метод **1,2** 242-244°C.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.79-1.88 (2H, м, CH₂); 2.90-3.02 (1H, м, CH₂); 3.04-3.22 (2H, м, CH₂); 3.39-3.50 (3H, м, 2CH₂); 3.60-3.73 (2H, т, *J*=5.1, CH₂); 6.78-6.90 (2H, м, Ph); 6.96-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.15 (6H, м, Ph); 8.01 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.77, 40.04, 44.81, 58.69, 59.51 (CH₂); 79.40, 90.07 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.78, 127.15, 127.48, 127.65, 127.78, 127.99, 128.07, 128.16, 128.50 (CH(Ph)); 133.56, 137.40 (C(Ph)); 160.11, 160.47 (C=O). Брутто-формула: C₂₁H₂₄N₄O₄. Найдено, *m/z*: 397.1868 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 397.1870[M+H]⁺.

3.17 Синтез 1,6-бис(2-гидроксипропил)-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-диона 32f

К раствору имидазооксазинона **12** и 1-замещенной мочевины **1h** (104 мг, 1 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют HCl (0.2 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают.

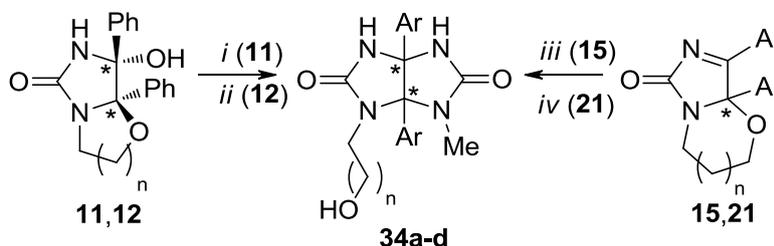


ii: HCl, MeCN, кип., 8 ч

Выход 69%, т.пл. 244-246°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ($J, \Gamma\text{ц}$): 1.74-1.93 (4H, м, 2CH_2); 2.96-3.03 (2H, м, CH_2); 3.17-3.23 (2H, м, CH_2); 3.35-3.43 (4H, кв, $J = 5.6$, CH_2); 4.44 (2H, т, $J = 5.1$, 2OH); 6.73-7.81 (2H, м, Ph); 6.94-7.01 (2H, м, Ph); 7.03-7.15 (6H, м, Ph); 8.06 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.77, 39.93, 58.71 (CH_2); 79.25, 90.24 (C-Ph); 127.15, 127.51, 127.94, 128.09, 128.15, 128.50 (CH(Ph)); 133.75, 137.54 (C(Ph)); 160.20 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. MS, m/z , ($I\%$): 410[M^+](10), 380(6), 335(19), 294(76), 250(19), 171(22), 162(48), 104(100).

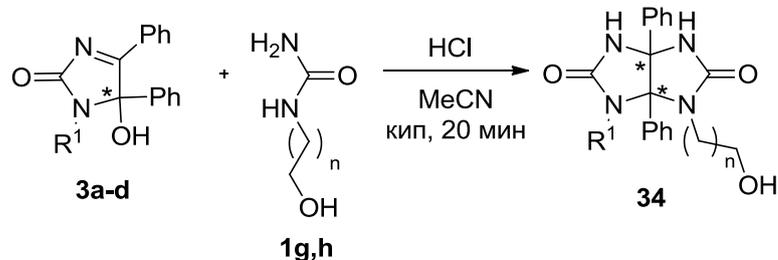
3.18 Синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3a,6a-диарилгликольбурилов 34

Метод 1. К раствору имидазооксазолинона **11**, имидазооксазинона **12** или имидазооксазепинонов **15, 21** (1 ммоль) и 1-замещенной мочевины **1a-d** (0.06 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят (20 мин для **11**, 8 ч для **12**, 50 мин для **15** и 25 мин для **21**). После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2 мл) и H_2O (2 мл) и высушивают.

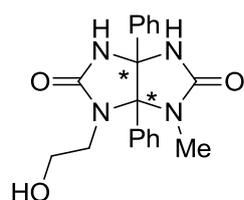


11 $n=1$; **12** $n=2$; **15** $n=2$, Ar=Ph; **21** $n=1$, Ar=PMP;
34 Ar=Ph, $n=1$ (**a**) (88%); $n=2$ (**b**) (79%); $n=3$ (**c**) (82%); Ar=PMP, $n=2$ (**d**) (53%)
1a, HCl, MeCN, кип, 20 мин (*i*); 8 ч (*ii*), 50 мин (*iii*), 25 мин (*iv*)

Метод 2. К раствору соответствующего 1-замещенного 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3a-k** (1 ммоль) и 1-замещенной мочевины **1g,h** (0.06 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2 мл) и H_2O (2 мл) и высушивают.

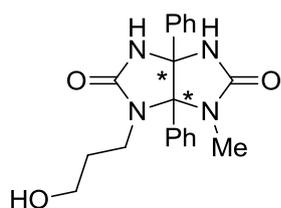


1-(2-гидроксиэтил)-6-метил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34а



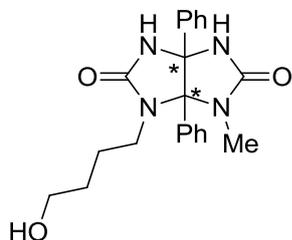
Выход метод 1 88% (из имидазооксазолонa **11** и мочевины **1а**), т. пл. 337-339 °С, метод 2 88% (из имидазолонa **3а** и мочевины **1g**), т. пл. 335-337 °С.

1-(3-Гидроксипропил)-6-метил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34б



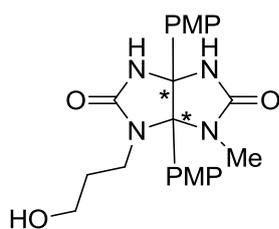
Выход метод 1 79% (из имидазооксазинона **12** и мочевины **1h**), метод 2 84% (из имидазолонa **3а** и мочевины **1h**), т. пл. 300 - 302°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 1.59-1.73 (2H, м, CH₂); 1.80-1.96 (2H, м, CH₂); 2.74 (3H, с, Me); 2.78-2.91 (1H, м, CH₂); 3.35-3.53 (1H, м, CH₂); 4.39-4.80 (1H, м, OH); 6.68-6.80 (2H, м, Ph); 6.94-7.18 (8H, м, Ph); 8.00 (1H, с, NH), 8.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.57 (Me); 32.62, 40.18, 58.48 (CH₂); 79.00, 89.12 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.15, 127.34, 127.86, 127.96, 128.15, 128.29 (Ph); 133.37, 137.73 (C(Ph)); 159.64, 159.78 (C=O). Брутто-формула: C₂₀H₂₂N₄O₃. Найдено, *m/z*: 389.1581 [M+Na]⁺. Вычислено, *m/z*: 389.1584 [M+Na]⁺.

1-(4-Гидроксибутил)-6-метил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34с



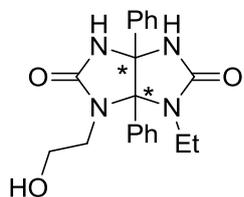
Выход метод 1 82% (из имидазооксазепинона **15** и мочевины **1а**), т.пл. 235 - 237°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 1.38-1.45 (2H, м, CH₂); 1.49-1.65 (1H, м, CH₂); 1.70-1.87 (1H, м, CH₂); 2.65-2.71 (1H, м, CH₂); 2.73 (3H, с, Me); 3.29-3.33 (1H, м, CH₂); 3.37 (2H, т, *J* = 6.20, CH₂); 6.69-6.85 (2H, м, Ph); 6.95-7.12 (8H, м, Ph); 7.97 (1H, с, NH), 8.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 26.23 (CH₂); 27.53 (Me); 29.91, 42.61, 60.43 (CH₂); 79.01, 89.06 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.16, 127.33 127.85, 127.96, 128.15, 128.29 (Ph); 133.92, 137.75 (C(Ph)); 159.61, 159.64 (C=O). Брутто-формула: C₂₁H₂₄N₄O₃. Найдено, *m/z*: 381.1915 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 381.1921 [M+H]⁺.

1-(3-Гидроксипропил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-он **34d**



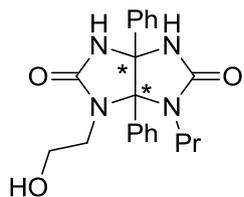
Выход метод **1** 53% (из имидазооксазинона **21** и мочевины **1a**), т.пл. 263-¹265°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 1.55-1.73 (1H, м, CH₂); 1.80-1.95 (1H, м, CH₂); 2.70 (3H, с, Me); 2.74-2.90 (1H, м, CH₂); 3.37-3.46 (3H, м, 2CH₂); 3.62 (3H, с, OMe); 3.64 (3H, с, OMe), 4.45 (1H, т, *J* = 5.05, OH), 6.59-6.74 (6H, м, Ar); 6.89 (2H, д, *J* = 8.5, Ar); 7.89 (1H, с, NH); 8.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.60 (Me), 32.77 (CH₂), 55.18, 55.28 (OMe); 58.62 (CH₂); 79.03, 89.07 ((Ph)-C-C-(Ph)); 112.90, 113.72, 125.34, 128.55, 129.32, 129.90 (Ar); 159.07, 159.15 (C(OMe)); 159.70, 159.85 (C=O). Брутто-формула: C₂₂H₂₆N₄O₃. Найдено, *m/z*: 427.1970 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 427.1976.

6-(2-Гидроксиэтил)-1-этил-3*a*,6*a*-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **34e**



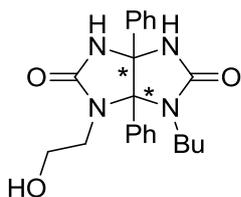
Выход метод **1** 88% (из имидазооксазолонa **11** и мочевины **1b**), метод **2** 76% (из имидазолонa **3b** и мочевины **1g**), т. пл. 275-277°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 1.21 (3H, т, *J* = 6.8, Me); 2.91-3.10 (2H, м, CH₂); 3.11-3.30 (2H, м, CH₂); 3.56-3.73 (2H, м, CH₂); 4.79 (1H, т, *J* = 5.5, OH); 6.75-6.89 (2H, м, Ph); 6.92-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.14 (6H, м, Ph); 8.02 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.84 (Me); 36.95, 44.68, 59.46 (CH₂); 79.28, 89.91 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.11, 127.41, 127.86, 128.04, 128.42 (Ph); 133.73, 137.45 (C(Ph)); 159.87, 160.30 (C=O). Брутто-формула: C₂₀H₂₂N₄O₃. Найдено, *m/z*: 389.1580 [M+Na]⁺. Вычислено, *m/z*: 389.1584 [M+Na]⁺.

1-(2-Гидроксиэтил)-6-пропил-3*a*,6*a*-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **34f**



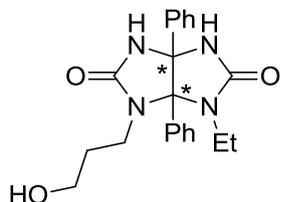
Выход метод **1** 78% (из имидазооксазолонa **11** и мочевины **1c**), метод **2** 74% (из имидазолонa **3c** и мочевины **1g**), т. пл. 238-240°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 0.82 (3H, т, *J*=7.3, Me); 1.60-1.79 (2H, м, CH₂); 2.71-2.90 (1H, м, CH₂); 2.96-3.11 (1H, м, CH₂); 3.12-3.33 (2H, м, CH₂); 3.59-3.73 (2H, м, CH₂); 4.80 (1H, т, *J* = 5.5, OH); 6.75-6.89 (2H, м, Ph); 6.91-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.17 (6H, м, Ph); 8.03 (1H, с, NH); 8.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.33 (Me); 22.62, 44.05, 44.67, 59.44 (CH₂); 79.32, 89.84 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.10, 127.42, 127.89, 128.02, 128.07, 128.43 (Ph); 133.61, 137.40 (C(Ph)); 159.86, 160.36 (C=O). Брутто-формула: C₂₁H₂₄N₄O₃. Найдено, *m/z*: 381.1917 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 381.1921 [M+H]⁺.

1-Бутил-6-(2-гидроксиэтил)-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34g



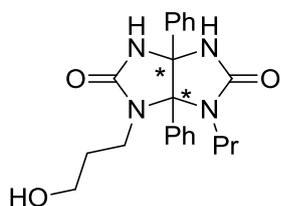
Выход **метод 1** 87% (из имидазооксазолонa **11** и мочевины **1d**), **метод 2** 82% (из имидазолонa **3d** и мочевины **1g**), т. пл. 150-152°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J, \Gamma\text{ц}$): 0.86 (3H, т, $J = 7.3$, Me); 1.18-1.32 (2H, м, CH_2); 1.58-1.72 (2H, м, CH_2); 2.78-2.91 (1H, м, CH_2); 2.99-3.27 (3H, м, 2CH_2); 3.60-3.72 (2H, м, CH_2); 4.80 (1H, т, $J = 5.5$, OH); 6.75-6.84 (2H, м, Ph); 6.92-7.00 (2H, м, Ph); 7.01-7.14 (6H, м, Ph); 8.02 (1H, с, NH); 8.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.69 (Me); 19.80, 31.56, 42.15, 44.69, 59.42 (CH_2); 79.32, 89.87 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.10, 127.27, 127.42, 127.88, 128.02, 128.08, 128.44 (Ph); 133.59, 137.38 (C(Ph)); 159.83, 160.36 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 395.2071 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 395.2078 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(3-Гидроксипропил)-3а,6а-дифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34h



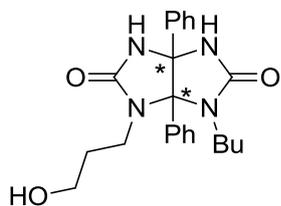
Выход **метод 1** 90% (из имидазооксазинона **12** и мочевины **1b**), **метод 2** 80% (из имидазолонa **3b** и мочевины **1h**), т. пл. 283-285°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J, \Gamma\text{ц}$): 1.22 (3H, т, $J = 6.7$, Me); 1.71-1.91 (2H, м, CH_2); 2.85-3.00 (1H, м, CH_2); 3.01-3.19 (2H, м, CH_2); 3.20-3.31 (1H, м, CH_2); 3.36-3.49 (2H, м, CH_2); 4.43 (1H, т, $J = 5.15$, OH); 6.72-6.85 (2H, м, Ph); 6.91-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.21 (6H, м, Ph); 8.01 (1H, с, NH); 8.03 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.81 (Me); 32.68, 36.91, 39.80, 58.60 (CH_2); 79.13, 90.11 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.10, 127.41, 127.82, 128.02, 128.39 (Ph); 133.90, 137.55 (C(Ph)); 159.96, 160.03 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 403.1741 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 403.1746 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1-(3-Гидроксипропил)-6-пропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34i



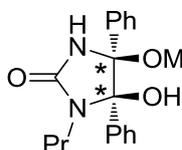
Выход **метод 2** 78% (из имидазолонa **3c** и мочевины **1h**), т. пл. 195-197°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J, \Gamma\text{ц}$): 0.80 (3H, т, $J = 7.3$, Me); 1.58-1.75 (2H, м, CH_2); 1.76-1.92 (2H, м, CH_2); 2.80-2.95 (1H, м, CH_2); 2.96-3.12 (2H, м, CH_2); 3.13-3.30 (1H, м, CH_2); 3.35-3.48 (2H, м, CH_2); 4.44 (1H, т, $J = 5.2$, OH); 6.72-6.81 (2H, м, Ph); 6.91-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.14 (6H, м, Ph); 8.02 (1H, с, NH); 8.03 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.34 (Me); 22.53, 32.69, 39.89, 44.04, 58.62 (CH_2); 79.18, 90.08 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.10, 127.42, 127.85, 128.01, 128.06, 128.41 (Ph); 133.81, 137.52 (C(Ph)); 159.97, 160.11 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 395.2091 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 395.2083 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Бутил-6-(3-гидроксипропил)-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 34j



Выход метод 2 87% (из имидазолон 3d и мочевины 1h), т. пл. 269-271°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Γ): 0.84 (3H, т, $J=7.3$, Me); 1.12-1.32 (2H, м, CH_2); 1.55-1.92 (4H, м, 2CH_2); 2.85-3.29 (4H, м, 2CH_2); 3.35-3.48 (2H, м, CH_2); 4.42 (1H, т, $J = 5.1$, OH); 6.70-6.82 (2H, м, Ph); 6.90-7.00 (2H, м, Ph); 7.01-7.14 (6H, м, Ph); 8.01 (1H, с, NH); 8.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.69 (Me); 19.86, 31.45, 32.71, 39.96, 42.18, 58.62 (CH_2); 79.19, 90.11 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.12, 127.45, 127.87, 128.04, 128.45 (Ph); 133.83, 137.55 (C(Ph)); 159.97, 160.12 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, m/z : 409.2227 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 409.2234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.19 Синтез (4*S**,5*R**)-4-гидрокси-5-метокси-1-пропил-4,5-дифенилимидазолин-2-она 35

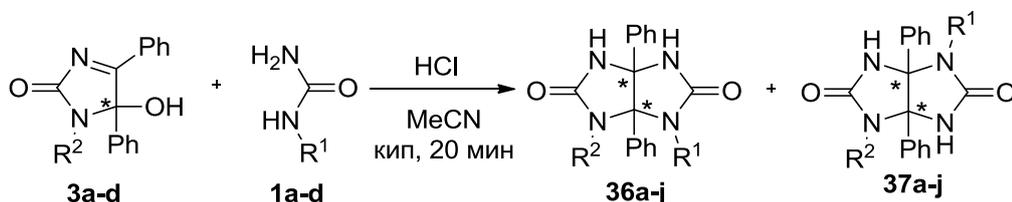


5-гидрокси-1-пропил-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он 3c (0.01 моль, 294 мг) кипятят в MeOH (20 мл) 10 мин. Реакционную массу оставляют при комнатной температуре до выпадения кристаллов продукта.

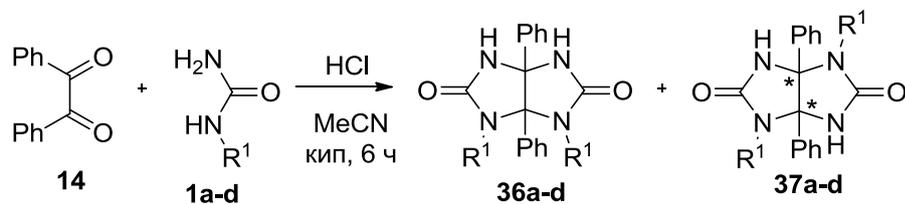
Выход 81%, т.пл. 197-199°C. Брутто-формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, m/z : 327.1702 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 327.1703 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.20 Методы синтеза симметрично и несимметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионов 36a-j и 37a-j

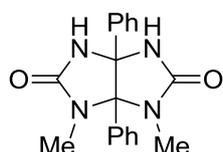
Метод 1. К раствору соответствующего 1-замещенного 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она 3a-d (1 ммоль) и соответствующей мочевины 1a-d (1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2 мл) и H_2O (2 мл) и высушивают. Изомеры выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.



Метод 2. К раствору соответствующей 1-замещенной мочевины 3a-d (2 ммоль) и бензила 14 (0.21 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 6 ч. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2 мл) и H_2O (2 мл) и высушивают. Изомеры выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.

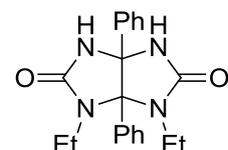


1,6-Диметил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 36а



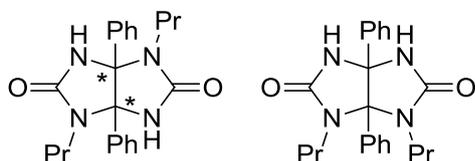
Выход из имидазолонa **3а** и мочевины **1а** (метод 1) 61%, из бензила **14** и мочевины **1а** (метод 2) 48% т.пл. 352-354°C, т.пл. лит. 301-303°C [127].

1,6-Диэтил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 36б



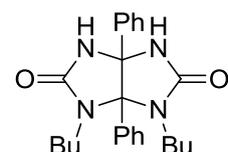
Выход из имидазолонa **3б** и мочевины **1б** (метод 1) 68%, из бензила **14** и мочевины **1б** (метод 2) 32% т.пл. >355°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.21 (6H, т, *J* = 6.9, 2Me); 2.92-3.10 (2H, м, CH₂); 3.11-3.29 (2H, м, CH₂); 6.75-6.83 (2H, м, Ph); 6.95-7.02 (2H, м, Ph); 7.03-7.17 (6H, м, Ph); 7.98 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 14.88 (Me); 36.86 (CH₂); 79.16, 90.05 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.19, 127.45, 127.84, 128.07, 128.42 (Ph); 134.13, 137.69 (C(Ph)); 159.94 (C=O). Брутто-формула: C₂₀H₂₂N₄O₂. Найдено, *m/z*: 351.1821 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 351.1816 [M+H]⁺.

1,6-Дипропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 36с и **1,4-дипропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 37с (1:1).**



Выход из имидазолонa **3с** и мочевины **1с** (метод 1) 85% (**36с+37с**), из бензила **14** и мочевины **1с** (метод 2) 36% (**36с+37с**), т.пл. 276-278°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.71-0.86 (12H, м, 4Me); 1.40-1.55 (4H, м, 2CH₂); 1.56-1.79 (4H, м, 2CH₂); 2.55-2.63 (2H, м, CH₂); 2.80-2.91 (2H, м, CH₂); 3.01-3.14 (2H, м, CH₂); 3.15-3.29 (2H, м, CH₂); 6.72-6.80 (2H, м, Ph); 6.92-7.01 (6H, м, Ph); 7.03-7.15 (12H, м, Ph); 8.00 (2H, с, 2NH); 8.17 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 11.14, 11.33 (Me); 21.99, 22.55, 41.91, 43.95 (CH₂); 79.18, 83.92, 89.97 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.11, 127.22, 127.42, 127.68, 127.81, 128.00, 128.06, 128.16, 128.42 (Ph); 133.86, 135.73, 137.53 (C(Ph)); 159.06, 159.94 (C=O). Брутто-формула: C₂₂H₂₆N₄O₂. Найдено, *m/z*: 379.2125 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 379.2129 [M+H]⁺.

1,6-Дибутил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 36д

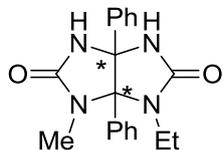


Выход из имидазолонa **3д** и мочевины **1д** (метод 1) 76%, из бензила **14** и мочевины **1д** (метод 2) 15 % т.пл. 200-202°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.84 (6H, т, *J* = 7.3, 2Me); 1.23 (4H, м, 2CH₂); 1.59-1.77 (4H, м, 2CH₂); 2.80-2.95 (2H, м, CH₂); 3.04-3.18 (2H, м, CH₂); 6.72-6.80 (2H, м, Ph); 6.92-7.00 (2H, м, Ph); 7.03-7.15 (6H, м, Ph); 7.98 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 13.66 (Me); 19.81, 31.44, 42.11

(CH₂); 79.19, 89.99 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.11, 127.44, 127.81, 128.03, 128.07, 128.44 (Ph); 133.83, 137.53 (C(Ph)); 159.92 (C=O). Брутто-формула: C₂₄H₃₀N₄O₂. Найдено, *m/z*: 407.2440 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 407.2447 [M+H]⁺.

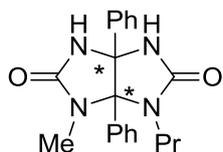
6-Метил-3а,6а-дифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

36е



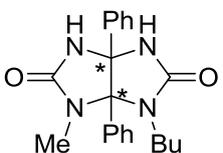
Выход из имидазолонна **3а** и мочевины **1а** 62%, т.пл. 292-294°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.19 (3H, т, *J* = 6.9, Me); 2.74 (3H, с, Me); 2.80-2.92 (1H, м, CH₂); 3.39-3.45 (1H, м, CH₂); 6.72-6.81 (2H, м, Ph); 6.95-7.17 (8H, м, Ph); 7.97 (1H, с, NH); 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 14.73 (Me (Et)), 27.53 (Me); 37.20 (CH₂); 78.93, 89.08 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.17, 127.33, 127.82, 127.94, 128.14, 128.28 (Ph); 133.48, 137.78 (C(Ph)); 159.59, 159.66 (C=O). Брутто-формула: C₁₉H₂₀N₄O₂. Найдено, *m/z*: 337.1665 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 337.1659 [M+H]⁺.

1-Метил-6-пропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 36f



Выход из имидазолонна **3а** и мочевины **1с** 68%, из имидазолонна **3с** и мочевины **1а** 68%, т.пл. 295-297°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.81 (3H, т, *J* = 6.9, Me); 1.47-1.62 (1H, м, CH₂); 1.67-1.81 (1H, м, CH₂); 2.61-2.71 (1H, м, CH₂); 2.72 (3H, с, Me); 3.23-3.30 (1H, м, CH₂); 6.69-6.81 (2H, м, Ph); 6.93-7.16 (8H, м, Ph); 7.98 (1H, с, NH); 8.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 11.19 (Me(Pr)); 22.50 (CH₂); 27.53 (Me); 44.24 (CH₂); 79.00, 89.03 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.14, 127.31, 127.83, 127.94, 128.12, 128.27 (Ph); 133.40, 137.72 (C(Ph)); 159.62 (C=O). Брутто-формула: C₂₀H₂₂N₄O₂. Найдено, *m/z*: 351.1816 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 351.1816 [M+H]⁺.

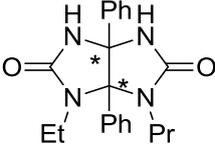
1-Бутил-6-метил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 36g



Выход из имидазолонна **3а** и мочевины **1d** 73%, из имидазолонна **3d** и мочевины **1а** 76%, т.пл. 251-253°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.85 (3H, т, *J* = 6.9, Me); 1.17-1.32 (2H, м, CH₂); 1.40-1.60 (1H, м, CH₂); 1.62-1.80 (1H, м, CH₂); 2.62-2.80 (1H, м, CH₂); 2.72 (3H, с, Me); 3.30-3.40 (1H, м, CH₂); 6.68-6.80 (2H, м, Ph); 6.93-7.14 (8H, м, Ph); 7.98 (1H, с, NH); 8.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 13.67 (Me(Bu)), 27.56 (Me); 19.70, 31.47, 42.37 (CH₂); 79.00, 89.03 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.14, 127.32, 127.83, 127.95, 128.14, 128.28 (Ph); 133.39, 137.72 (C(Ph)); 159.61 (C=O). Брутто-формула: C₂₁H₂₄N₄O₂. Найдено, *m/z*: 365.1966 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 365.1972 [M+H]⁺.

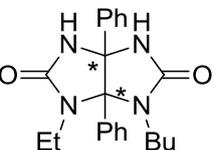
6-Пропил-3а,6а-дифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

36h

 Выход из имидазолона **3b** и мочевины **1c** 61%, из имидазолона **3c** и мочевины **1b** 71%, т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.81 (3H, т, *J* = 7.3, Me(Pr)); 1.22 (3H, т, *J* = 6.7, Me(Et)); 1.59-1.72 (2H, м, CH₂); 2.71-2.86 (1H, м, CH₂); 2.99-3.23 (3H, м, 2CH₂); 6.72-6.82 (2H, м, Ph); 6.92-7.02 (2H, м, Ph); 7.03-7.15 (6H, м, Ph); 7.96 (1H, с, NH); 8.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 11.27 (Me(Pr)), 14.80 (Me(Et)); 22.54, 36.79, 43.89 (CH₂); 79.12, 89.87 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.09, 127.38, 127.77, 127.99, 128.35 (Ph); 133.96, 137.57 (C(Ph)); 159.84, 159.91 (C=O). Брутто-формула: C₂₁H₂₄N₄O₂. Найдено, *m/z*: 365.1969 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 365.1972 [M+H]⁺.

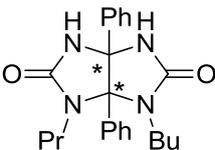
1-Бутил-3а,6а-дифенил-6-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

36i

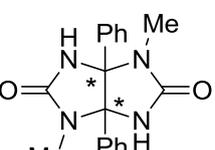
 Выход из имидазолона **3b** и мочевины **1d** 42%, из имидазолона **3d** и мочевины **1b** 71%, т.пл. 177-179°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.86 (3H, т, *J* = 7.2, Me(Bu)); 1.23 (3H, т, *J* = 6.9, Me(Et)); 1.25-1.35 (2H, м, CH₂); 1.58-1.72 (2H, м, CH₂); 2.78-2.91 (1H, м, CH₂); 3.00-3.30 (3H, м, CH₂); 6.72-6.85 (2H, м, Ph); 6.93-7.03 (2H, м, Ph); 7.04-7.22 (6H, м, Ph); 7.98 (1H, с, NH); 8.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 13.66 (Me(Bu)), 14.78 (Me(Et)); 19.75, 31.50, 36.80, 42.00 (CH₂); 79.12, 89.98 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.09, 127.25, 127.37, 127.60, 127.76, 127.89, 128.35 (Ph); 133.92, 137.55 (C(Ph)); 159.80, 159.92 (C=O). Брутто-формула: C₂₂H₂₆N₄O₂. Найдено, *m/z*: 379.2137 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 379.2129 [M+H]⁺.

1-Бутил-6-пропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

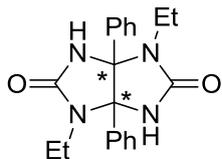
36j

 Выход из имидазолона **3c** и мочевины **1d** 62%, из имидазолона **3d** и мочевины **1d** 59%, т.пл. 182-184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.76-0.90 (6H, м, 2Me); 1.17-1.30 (2H, м, CH₂); 1.59-1.80 (4H, м, 2CH₂); 2.80-2.95 (2H, м, CH₂); 3.01-3.29 (2H, м, CH₂); 6.72-6.80 (2H, м, Ph); 6.92-7.01 (2H, м, Ph); 7.03-7.15 (6H, м, Ph); 7.99 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 11.33 (Me(Pr)), 13.69 (Me(Bu)); 19.81, 22.56, 31.48, 42.06, 44.00 (CH₂); 79.19, 89.97 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.11, 127.44, 127.81, 128.02, 128.07, 128.43 (Ph); 133.85, 137.54 (C(Ph)); 159.92, 159.95 (C=O). Брутто-формула: C₂₃H₂₈N₄O₂. Найдено, *m/z*: 393.2283 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 393.2285 [M+H]⁺.

1,4-Диметил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **37a**

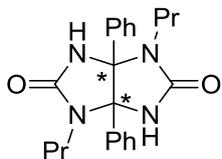
 Выход из имидазолона **3a** и мочевины **1a** (метод 1) 31%, из бензила **14** и мочевины **1a** (метод 2) 24%, т.пл. 341-343°C, т.пл. лит. 306-308°C [127].

1,4-Диэтил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 37b



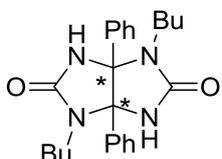
Выход из имидазолонна **3b** и мочевины **1b** (метод 1) 20%, из бензила **14** и мочевины **1b** (метод 2) 20%, т.пл. >335°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.21 (6H, т, $J = 6.9$, 2Me); 2.92-3.10 (1H, м, CH_2); 3.11-3.29 (1H, м, CH_2); 6.75-6.83 (2H, м, Ph); 6.95-7.02 (2H, м, Ph); 7.03-7.17 (6H, м, Ph); 7.98 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 14.61 (Me); 35.02 (CH_2); 83.76 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.33, 127.61, 128.11 (Ph); 136.08 (C(Ph)); 159.02 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 351.1810 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 351.1816 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,4-Дипропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 37с



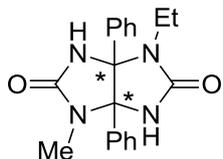
Выход из имидазолонна **3с** и мочевины **1с** (метод 1) 22%, т.пл. 281-283°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.77 (6H, т, $J = 6.4$, 2Me); 1.39-1.55 (4H, м, 2 CH_2); 2.52-2.61 (2H, м, CH_2); 3.15-3.27 (2H, м, CH_2); 6.90-7.01 (4H, м, Ph); 7.02-7.14 (6H, м, Ph); 8.17 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.11 (Me); 21.96, 41.94 (CH_2); 83.88 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.19, 127.66, 128.14 (Ph); 135.71 (C(Ph)); 159.01 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 379.2120 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 379.2129 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,4-Дибутил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 37d



Выход из имидазолонна **3d** и мочевины **1d** (метод 1) 20%, из бензила **14** и мочевины **1d** (метод 2) 15%, т.пл. 307-309°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.81 (6H, т, $J = 7.3$, 2Me); 1.10-1.30 (4H, м, 2 CH_2); 1.38-1.52 (4H, м, 2 CH_2); 2.55-2.70 (2H, м, CH_2); 3.10-3.30 (2H, м, CH_2); 6.89-7.00 (4H, м, Ph); 7.01-7.14 (6H, м, Ph); 8.18 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.69 (Me); 19.63, 30.95, 40.13 (CH_2); 83.92 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.22, 127.68, 128.16 (Ph); 135.73 (C(Ph)); 159.03 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 407.2443 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 407.2447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

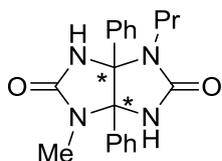
4-Метил-3а,6а-дифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 37е



Выход из имидазолонна **3а** и мочевины **1b** 29%, из имидазолонна **3b** и мочевины **1а** 17%, т.пл. 305-307°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.02 (3H, т, $J = 7.0$, Me); 2.52 (3H, с, Me); 2.76-2.90 (1H, м, CH_2); 3.11-3.30 (1H, м, CH_2); 6.90-7.15 (10H, м, Ph); 8.19 (1H, с, NH); 8.23 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 14.69 (Me (Et)), 25.52 (Me); 35.35 (CH_2); 83.60, 83.75 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.31, 127.47, 127.75, 127.97, 128.28 (Ph); 135.08, 136.07 (C(Ph)); 159.08, 159.39 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 337.1661 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 337.1659 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Метил-4-пропил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-

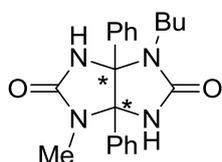
дион 37f



Выход из имидазолонна **3a** и мочевины **1c** 27%, из имидазолонна **3c** и мочевины **1a** 17%, т.пл. 319-321 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.74 (3H, т, $J = 7.00$, Me); 1.39-1.54 (2H, м, CH_2); 2.52 (3H, с, Me); 2.54-2.69 (1H, м, CH_2); 3.09-3.21 (1H, м, CH_2); 6.90-7.01 (4H, м, Ph); 7.02-7.14 (6H, м, Ph); 8.30 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.25 (Me(Pr)), 25.31 (Me); 21.94, 42.27 (CH_2); 83.38, 83.65 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.18, 127.32, 127.66, 127.87, 128.15 (Ph); 134.98, 135.89 (C(Ph)); 158.79, 159.29 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 351.1820 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 351.1816 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Бутил-4-метил-3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

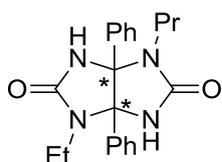
37g



Выход из имидазолонна **3a** и мочевины **1d** 25%, из имидазолонна **3d** и мочевины **1a** 18%, т.пл. 324-326°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.80 (3H, т, $J = 7.1$, Me); 1.09-1.29 (2H, м, CH_2); 1.30-1.52 (2H, м, CH_2); 2.52 (3H, с, Me); 2.56-2.75 (1H, м, CH_2); 3.09-3.22 (1H, м, CH_2); 6.90-7.01 (4H, м, Ph); 7.02-7.15 (6H, м, Ph); 8.31 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.62 (Me(Bu)), 25.27 (Me); 19.68, 30.84, 40.37 (CH_2); 83.35, 83.62 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.15, 127.28, 127.60, 127.81, 128.09 (Ph); 134.96, 135.85 (C(Ph)); 158.75, 159.24 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 365.1964 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 365.1972 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Пропил-3а,6а-дифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

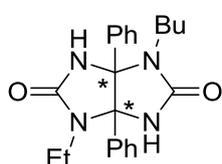
37h



Выход из имидазолонна **3b** и мочевины **1c** 22%, из имидазолонна **3c** и мочевины **1b** 15%, т.пл. 323-325 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.76 (3H, т, $J = 7.1$, Me(Pr)); 1.00 (3H, т, $J = 6.8$, Me(Et)); 1.49-1.55 (2H, м, CH_2); 2.55-2.66 (1H, м, CH_2); 2.69-2.82 (1H, м, CH_2); 3.10-3.29 (2H, м, CH_2); 6.91-7.02 (4H, м, Ph); 7.03-7.14 (6H, м, Ph); 8.17 (1H, с, NH); 8.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.25 (Me(Pr)), 14.80 (Me(Et)); 22.02, 35.02, 42.12 (CH_2); 83.81, 84.03 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.37, 127.75, 128.24 (Ph); 135.93, 136.12 (C(Ph)); 159.00, 159.20 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 365.1966 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 365.1972 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Бутил-3а,6а-дифенил-4-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион

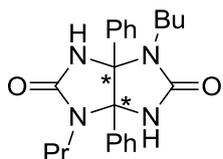
37i



Выход из имидазолонна **3b** и мочевины **1d** 33%, из имидазолонна **3d** и мочевины **1b** 24%, т.пл. 292-294°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.81 (3H, т, J

= 7.2, Me(Bu)); 1.00 (3H, т, $J = 7.0$, Me(Et)); 1.11-1.28 (2H, м, CH₂); 1.38-1.51 (2H, м, CH₂); 2.52-2.69 (1H, м, CH₂); 2.70-2.83 (1H, м, CH₂); 3.15-3.29 (2H, м, CH₂); 6.90-7.01 (4H, м, Ph); 7.02-7.14 (6H, м, Ph); 8.20 (1H, с, NH); 8.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; J/Γ ц: 13.67 (Me(Bu)), 14.66 (Me(Et)); 19.63, 30.87, 34.91, 40.17 (CH₂); 83.68, 83.89 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.25, 127.62, 128.11 (Ph); 135.81, 136.00 (C(Ph)); 158.87, 159.07 (C=O). Брутто-формула: C₂₂H₂₆N₄O₂. Найдено, m/z : 379.2125 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 379.2129 [M+H]⁺.

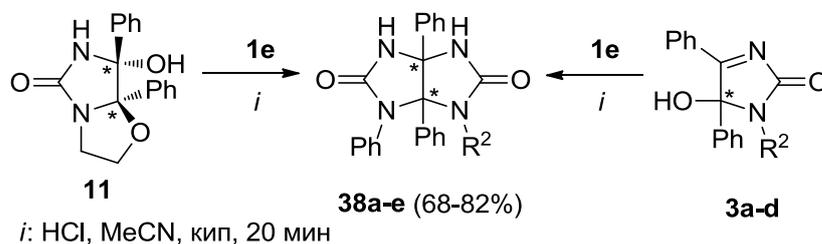
1-Бутил-4-пропил-3а,6а-дифенилтетрагидромидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 37j



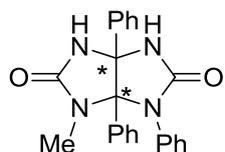
Выход из имидазолонна **3c** и мочевины **1d** 22%, из имидазолонна **3d** и мочевины **1e** 23%, т.пл. 312-314 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; J/Γ ц: 0.72-0.86 (6H, м, 2Me); 1.13-1.35 (2H, м, CH₂); 1.38-1.52 (4H, м, 2CH₂); 2.55-2.64 (2H, м, CH₂); 3.15-3.30 (2H, м, CH₂); 6.92-6.99 (4H, м, Ph); 7.04-7.14 (6H, м, Ph); 8.16 (1H, с, NH); 8.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; J/Γ ц: 11.08 (Me(Pr)), 13.65 (Me(Bu)); 19.59, 21.93, 30.92, 40.07, 41.92 (CH₂); 83.55 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.17, 127.63, 128.11 (Ph); 135.72 (C(Ph)); 158.97 (C=O). Брутто-формула: C₂₃H₂₈N₄O₂. Найдено, m/z : 393.2284 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 393.2285 [M+H]⁺.

3.21 Общий метод синтеза 1-замещенных 3а,6а-трифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионов 38

К раствору соответствующего 1-замещенного 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **3a-d** (1 ммоль) или имидазооксазолонна **11** и 1-фенилмочевины **1e** (1 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают.



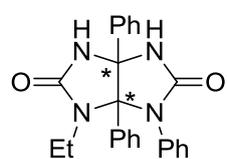
1-Метил-3а,6а-трифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 38а



Выход из имидазолонна **3a** 83%, т.пл. 345-347°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; J/Γ ц: 2.20 (3H, с, Me); 6.94-7.36 (15H, м, Ph); 8.39 (1H, с, NH); 8.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; J/Γ ц: 28.61 (Me); 80.10, 89.74 ((Ph)-C-C-(Ph));

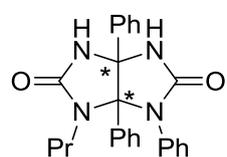
126.62, 127.33, 127.39, 127.42, 128.09, 128.19, 128.45, 128.86 (Ph); 134.53, 137.06, 137.61 (C(Ph)); 158.73, 159.62 (C=O). Брутто-формула: C₂₃H₂₀N₄O₂. Найдено, *m/z*: 385.1664 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 385.1659 [M+H]⁺.

3а,6,6а-Трифенил-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 38а



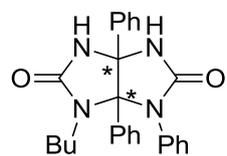
Выход из имидазолонна **3b** 80%, т.пл. 313-315°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.71 (3H, т, *J* = 6.9, Me); 2.43-2.49 (1H, м, CH₂); 2.70-2.82 (1H, м, CH₂); 6.99-7.24 (13H, м, Ph); 7.30 (2H, т, *J*=7.5, Ph); 8.29 (1H, с, NH); 8.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 14.73 (Me); 39.25 (CH₂); 81.19, 92.11 ((Ph)-C-C-(Ph)); 127.17, 127.60, 128.29, 128.46, 129.05, 129.21, 129.51, 129.79 (Ph); 136.03, 138.07, 138.54 (C(Ph)); 159.43, 160.85 (C=O). Брутто-формула: C₂₄H₂₂N₄O₂. Найдено, *m/z*: 399.1811 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 399.1816 [M+H]⁺.

6-Пропил-1,3а,6а-трифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 38с



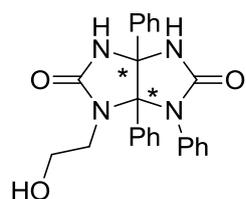
Выход из имидазолонна **3с** 82%, т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.40 (3H, т, *J*=7.0, Me); 0.69-0.89 (1H, м, CH₂); 1.39-1.57 (1H, м, CH₂); 2.29-2.42 (1H, м, CH₂); 2.70-2.85 (1H, м, CH₂); 6.94-7.23 (13H, м, Ph); 7.28 (2H, т, *J*=7.3, Ph); 8.29 (1H, с, NH); 8.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 11.28 (Me); 21.47, 45.52 (CH₂); 80.19, 90.94 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.90, 126.14, 127.41, 127.55, 128.10, 128.21, 128.30, 128.57, 128.77 (Ph); 135.03, 137.28, 137.66 (C(Ph)); 158.38, 159.91 (C=O). Брутто-формула: C₂₅H₂₄N₄O₂. Найдено, *m/z*: 413.1965 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 413.1972 [M+H]⁺.

1-Бутил-3а,6,6а-трифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 38d



Выход из имидазолонна **3d** 74%, т.пл. 268-270°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 0.55 (3H, т, *J*=6.7, Me); 0.51-0.79 (2H, м, CH₂); 0.80-0.95 (1H, м, CH₂); 1.39-1.55 (1H, м, CH₂); 2.30-2.43 (1H, м, CH₂); 2.78-2.93 (1H, м, CH₂); 6.94-7.23 (13H, м, Ph); 7.28 (2H, т, *J*=7.3, Ph); 8.28 (1H, с, NH); 8.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 13.41 (Me); 19.82, 30.19, 43.69 (CH₂); 80.14, 90.98 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.81, 126.08, 127.38, 127.51, 128.08, 128.18, 128.26, 128.54, 128.73 (Ph); 135.07, 137.27, 137.69 (C(Ph)); 158.32, 159.86 (C=O). Брутто-формула: C₂₆H₂₆N₄O₂. Найдено, *m/z*: 427.2128 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 427.2129 [M+H]⁺.

1-(2-Гидроксиэтил)-3а,6,6а-трифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 38е

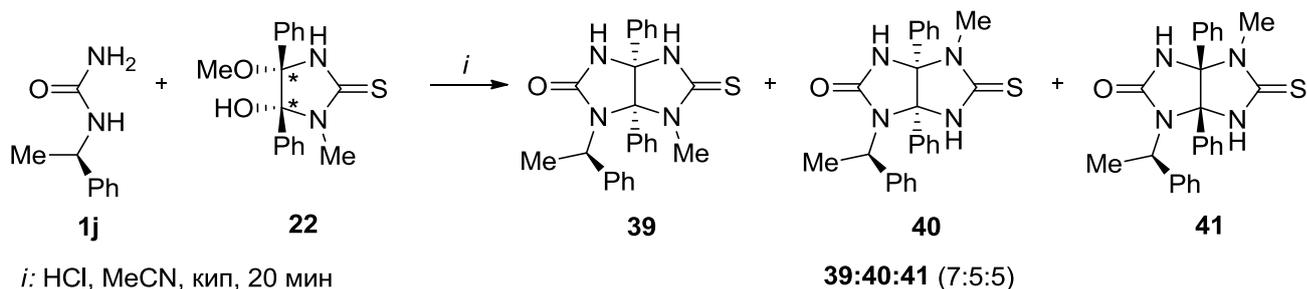


Выход из имидазооксазолонна **11** 75%, т. пл. 292-294°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*,Гц): 2.39-2.49 (1H, м, CH₂); 2.59-2.71 (1H, м, CH₂); 3.00-3.13 (1H, м, CH₂); 3.36-3.47 (1H, м, CH₂); 4.53 (1H, т, *J* = 5.5, OH); 6.98-7.27 (13H, м, 3Ph); 7. 23 (2H, т, *J* = 7.5, Ph); 8.43 (1H, с, NH); 8.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 46.02, 58.87 (CH₂); 80.63, 90.72 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.62, 127.09, 127.38, 127.59,

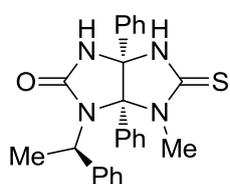
128.09, 128.35, 128.64, 129.01 (Ph); 134.71, 136.89, 137.42 (C(Ph)); 159.65, 160.47 (C=O). Брутто-формула: C₂₄H₂₂N₄O₃. Найдено, *m/z*: 415.1762 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 415.1765 [M+H]⁺.

3.22 Синтез ((*R*)-1-фенилэтил)-3а,6а-дифенилтиогликольурилов 39-41

К раствору 1-метилимидазолидин-2-тиона **22** (314 мг, 1 ммоль) и мочевины **1j** (116 мг, 1 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают. Изомеры выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.

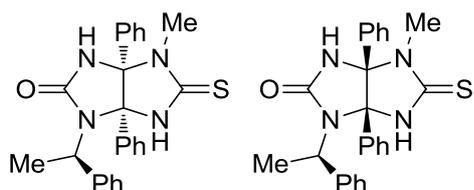


(3*aS*,6*aR*)-6-Метил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **39**



Выход 13%, т.пл. 314-316°C, [α]_D²⁶ = +16.2 (c=0.1, MeCN), *ee* > 99%.
Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.92 (3H, д, *J*=7.0, Me(CH)); 2.45 (3H, с, Me); 4.30 (1H, кв, *J*=6.9, CH); 6.95-7.02 (3H, м, Ph); 7.03-7.35 (12H, м, Ph); 8.26 (1H, с, NH(CO)); 9.85 (1H, с, NH(CS)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 22.25 (Me(CH)); 32.08 (Me); 53.42 (CH); 82.63, 93.29 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.79, 126.30, 127.21, 127.45, 128.08, 128.25, 128.35, 128.68 (Ph); 133.17, 136.91, 143.38 (C(Ph)); 159.12 (C=O); 183.04 (C=S). Брутто-формула: C₂₅H₂₄N₄OS. Найдено, *m/z*: 429.1742 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 429.1744 [M+H]⁺.

Сокристаллизат ((3*aR*,6*aR*)-4-метил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **40 и (3*aS*,6*aS*)-4-метил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **41** (1:1).**



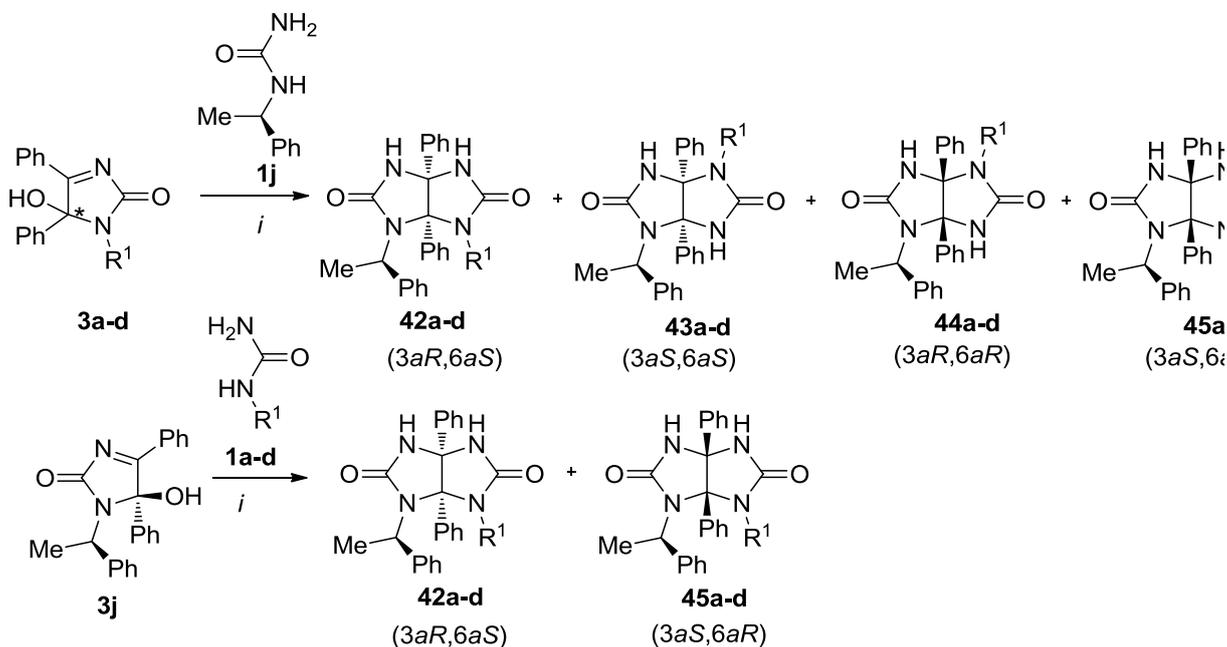
Выход 18%, т.пл. 285-287°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.54 (3H, д, *J*=7.1, Me(CH)); 1.58 (3H, д, *J*=7.2, Me(CH)); 2.80 (3H, с, Me); 2.82 (3H, с, Me); 4.18 (1H, кв, *J*=7.1, CH); 4.38 (1H, кв, *J*=7.1, CH); 6.82-7.01 (8H, м, Ph); 7.02-7.31 (20H, м, Ph); 7.32-7.39 (2H, м, Ph); 8.60 (1H, с, NH(CO)); 8.63 (1H, с, NH(CO)); 10.07 (1H, с, NH(CS)); 10.19 (1H, с, NH(CS)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.; *J*/Гц: 18.73, 19.99 (Me(CH));

29.05, 29.27 (Me); 50.79, 52.33 (CH); 86.42, 86.56, 88.04 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.23, 126.45, 126.61, 126.89, 126.98, 127.23, 127.40, 127.47, 127.56, 127.63, 127.75, 128.03, 128.09, 128.27, 128.56, 126.62 (Ph); 133.67, 133.71, 134.73, 134.94, 142.29, 142.83 (C(Ph)); 157.73, 158.50 (C=O); 181.84, 182.06 (C=S). Брутто-формула: C₂₅H₂₄N₄OS. Найдено, *m/z*: 429.1742 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 429.1744 [M+H]⁺.

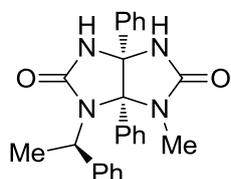
3.23 Синтез ((*R*)-1-фенилэтил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов 42-45

Метод 1. К раствору соответствующего имидазолонна **3a-d** (1 ммоль) и мочевины **1j** (164 мг, 1 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают. Изомеры выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.

Метод 2. К раствору имидазолонна **3j** (356 мг, 1 ммоль) и соответствующей мочевины **1a-e** (1 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl₃ (2 мл) и H₂O (2 мл) и высушивают. Изомеры выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.



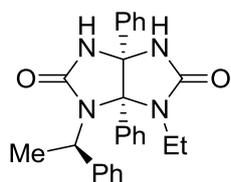
(3*aR*,6*aS*)-1-Метил-3*a*,6*a*-дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион **42a**



Выход из имидазолонна **3a** и мочевины **1j** 47%, из имидазолонна **3j** и мочевины **1a** 15%, т.пл. 325-327 °С, [α]_D²⁰ = +41.0 (с=0.2, DMSO), *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.; *J*/Гц: 1.90 (3H, д, *J*=7.0, Me(CH)); 2.19 (3H, с, Me);

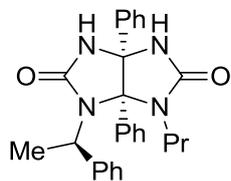
4.23 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 7.00-7.41 (15H, м, Ph); 7.98 (1H, с, NH); 8.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 22.27 (Me(CH)); 27.86 (Me); 53.42 (CH); 79.31, 89.71 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.89, 126.27, 127.11, 127.29, 127.92, 128.05, 128.18, 128.36 (Ph); 133.96, 138.07, 143.99 (C(Ph)); 159.44, 159.80 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Найдено, m/z : 413.1969 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 413.1972 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3aR,6aS)-Дифенил-6-((R)-1-фенилэтил)-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 42b



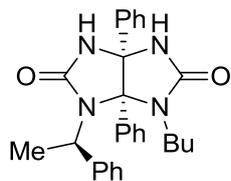
Выход из имидазолонa **3b** и мочевины **1j** 43%, из имидазолонa **3j** и мочевины **1b** 17%, т.пл. >370 °C, $[\alpha]_D^{20} = +70.6$ ($c=0.2$, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.91 (3H, т, $J=6.9$, Me(Et)); 1.89 (3H, д, $J=7.0$, Me(CH)); 2.21-2.35 (1H, м, CH_2); 2.63-2.75 (1H, м, CH_2); 4.24 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 6.96-7.11 (7H, м, Ph); 7.12-7.33 (6H, м, Ph); 7.37-7.44 (2H, м, Ph); 7.85 (1H, с, NH); 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.88 (Me(Et)); 22.43 (Me(CH)); 37.20 (CH_2); 53.36 (CH); 79.46, 90.82 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.05, 126.31, 127.16, 127.36, 127.87, 127.96, 128.06, 128.43 (Ph); 134.31, 137.80, 144.26 (C(Ph)); 159.80, 159.97 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 427.2122 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 427.21129 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3aR,6aS)-6-Пропил-3a,6a-дифенил-1-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 42c



Выход из имидазолонa **3c** и мочевины **1j** 33%, из имидазолонa **3j** и мочевины **1c** 22%, т.пл. >360 °C, $[\alpha]_D^{20} = +116.2$ ($c=0.2$, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.43 (3H, т, $J=7.3$, Me(Pr)); 1.30-1.47 (2H, м, CH_2); 1.89 (3H, д, $J=7.0$, Me(CH)); 2.05-2.20 (1H, м, CH_2); 2.55-2.65 (1H, м, CH_2); 4.25 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 6.91-7.02 (4H, м, Ph); 7.03-7.11 (3H, м, Ph); 7.12-7.33 (6H, м, Ph); 7.39-7.47 (2H, м, Ph); 7.88 (1H, с, NH); 8.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.29 (Me(Pr)); 21.38 (CH_2); 22.56 (Me(CH)); 44.78 (CH_2); 53.58 (CH); 79.48, 90.85 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.15, 126.34, 127.15, 127.36, 127.87, 127.96, 128.05, 128.42 (Ph); 134.25, 137.83, 144.41 (C(Ph)); 159.82, 159.99 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 441.2277 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 441.2285 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

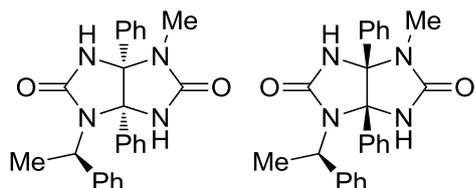
(3aR,6aS)-1-Бутил-3a,6a-дифенил-6-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 42d



Выход из имидазолонa **3d** и мочевины **1j** 27%, из имидазолонa **3j** и мочевины **1d** 17%, т.пл. 279-281 °C, $[\alpha]_D^{20} = +241.6$ ($c=0.2$, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.43 (3H, т, $J=7.3$, Me(Pr)); 0.76-0.91 (1H, м, CH_2); 1.30-1.47 (2H, м, CH_2); 1.89 (3H, д, $J=7.0$, Me(CH)); 2.05-2.20 (1H, м, CH_2); 2.55-2.65 (2H, м, CH_2); 4.25 (1H, кв, $J=6.9$, CH); 6.89-7.55 (15H, м, Ph); 7.87 (1H, с, NH);

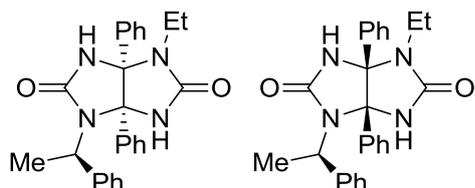
8.05 (1H, c, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.52 (Me(Bu)); 19.98 (CH_2); 22.76 (Me(CH)); 30.40, 43.07 (CH_2); 53.79 (CH); 79.59, 91.03 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.02, 126.26, 126.46, 127.19, 127.29, 127.48, 127.52, 127.56, 127.74, 127.81, 127.97, 128.08, 128.18, 128.37 (Ph); 134.38, 137.99, 144.57 (C(Ph)); 159.96, 160.17 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 455.2431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 455.2442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3aR,6aR)-1-Метил-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 43a и (3aS,6aS)-1-метил-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 44a (1:1)



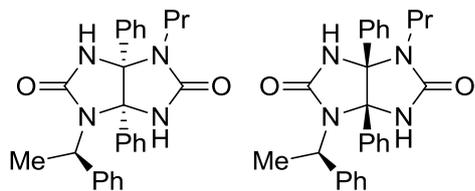
Выход из имидазолонa **3a** и мочевины **1j** 33%, т.пл. 308-310 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.56 (3H, д, $J=7.1$, Me(CH)); 1.60 (3H, д, $J=7.1$, Me(CH)); 2.53 (6H, с, 2Me); 4.11 (1H, кв, $J=7.2$, CH); 4.28 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 6.82-7.32 (28H, м, Ph); 7.36-7.43 (2H, м, Ph); 8.18 (1H, с, NH); 8.25 (1H, с, NH); 8.29 (1H, с, NH); 8.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 19.30, 20.22 (Me(CH)); 25.12, 25.47 (Me); 50.97, 52.51 (CH); 83.54, 84.15, 84.30 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.20, 126.33, 126.56, 127.12, 127.25, 127.51, 127.60, 127.65, 127.76, 127.82, 127.96, 128.10, 128.18, 128.26 (Ph); 134.87, 135.06, 135.95, 136.17, 142.99, 143.31 (C(Ph)); 158.46, 158.52, 158.91, 159.18 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 413.1965 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 413.1972 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3aR,6aR)-1-Этил-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 43b и (3aS,6aS)-1-этил-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 44b (1:1)



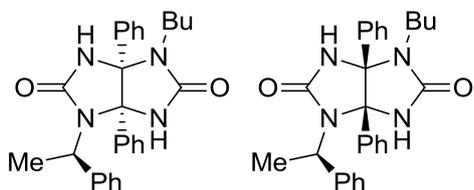
Выход из имидазолонa **3b** и мочевины **1j** 33%, т.пл. 271-273 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.97-1.12 (6H, м, 2Me(Et)); 1.50-1.63 (6H, м, 2Me); 2.65-2.85 (2H, м, CH_2); 3.15-3.30 (2H, м, CH_2); 4.13 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 4.37 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 6.85-7.01 (7H, м, Ph); 7.02-7.22 (18H, м, Ph); 7.23-7.34 (3H, м, Ph); 7.35-7.42 (2H, м, Ph); 8.25 (1H, с, NH); 8.28 (1H, с, NH); 8.29 (1H, с, NH); 8.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 14.62, 14.85 (Me(Et)); 19.48, 19.94 (Me); 33.74, 35.00 (CH_2); 50.71, 52.04 (CH); 83.96, 84.10, 84.35 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.10, 126.31, 127.13, 127.20, 127.35, 127.48, 127.55, 127.61, 127.70, 127.94, 128.12, 128.17, 128.28 (Ph); 135.93, 136.31, 143.18, 143.40 (C(Ph)); 158.51, 158.56, 158.92, 159.09 (C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, m/z : 427.2115 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 427.2129 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3aR,6aR)-3a,6a-Дифенил-1-((R)-1-фенилэтил)-4-пропилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 43c и (3aS,6aS)-3a,6a-дифенил-1-((R)-1-фенилэтил)-4-пропилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 44c (1:1).



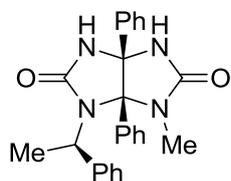
Выход из имидазолонна **3c** и мочевины **1j** 31%, т.пл. 272-274°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.70-0.87 (6H, м, 2Me(Pr)); 1.41-1.62 (10H, м, 2CH₂+2Me); 2.52-2.61 (2H, м, CH₂); 3.12-3.25 (2H, м, CH₂); 4.13 (1H, кв, $J=7.2$, CH); 4.42 (1H, кв, $J=7.2$, CH); 6.85-7.49 (30H, м, Ph); 8.07 (1H, с, NH); 8.19 (1H, с, NH); 8.33 (1H, с, NH); 8.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.18 (Me(Pr)); 19.40, 19.89 (Me); 21.94, 22.19, 41.93 (CH₂); 50.70, 51.85 (CH); 83.91, 84.19 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.09, 126.30, 127.21, 127.37, 127.50, 127.57, 127.65, 127.90, 128.11, 128.25 (Ph); 135.66, 135.92, 136.32 (C(Ph)); 158.96, 160.09(C=O). Брутто-формула: C₂₇H₂₈N₄O₂. Найдено, m/z : 477.2252 [M+Na]⁺. Вычислено, m/z : 477.2261 [M+Na]⁺.

(3aR,6aR)-1-Бутил-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 43d **(3aS,6aS)-1-бутил-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 44d (1:1).**



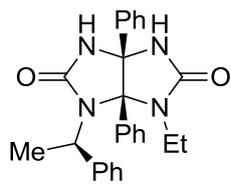
Выход из имидазолонна **3d** и мочевины **1j** 33%, т.пл. 272-274 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.76-0.89 (6H, м, 2Me(Bu)); 1.12-1.29 (4H, м, 2 CH₂); 1.40-1.61 (10H, м, 2Me+2CH₂); 2.55-2.68 (2H, м, CH₂); 3.15-3.28 (2H, м, CH₂); 4.12 (1H, кв, $J=6.3$, CH); 4.43 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 6.87-7.32 (28H, м, Ph); 7.36-7.43 (2H, м, Ph); 8.19 (1H, с, NH); 8.22 (1H, с, NH); 8.32 (1H, с, NH); 8.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.79 (Me(Bu)); 19.71, 19.90 (Me); 30.96, 31.22, 39.40, 39.81, 40.23 (CH₂); 50.71, 51.89 (CH); 84.23, 84.38 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.15, 126.35, 127.22, 127.41, 127.56, 127.69, 127.96, 128.22, 128.31 (Ph); 135.69, 135.97, 136.43, 143.25, 143.50 (C(Ph)); 158.47, 158.78, 159.01 (C=O). Брутто-формула: C₂₈H₃₀N₄O₂. Найдено, m/z : 455.2438 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 455.2442 [M+H]⁺.

(3aS,6aR)-1-Метил-3a,6a-дифенил-6-((R)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 45a



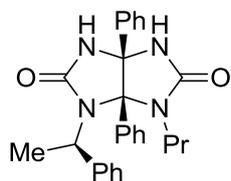
Выход из имидазолонна **3a** и мочевины **1j** 5%, из имидазолонна **3j** и мочевины **1a** 59%, т.пл. 282-284 °C, $[\alpha]_D^{20} = +168.6$ (c=0.2, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.74 (3H, д, $J=6.9$, Me(CH)); 2.92 (3H, с, Me); 4.39 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 6.54-6.69 (2H, м, Ph); 6.75-7.08 (8H, м, Ph); 7.18-7.28 (1H, м, Ph); 7.29-7.36 (2H, м, Ph); 7.46-7.50 (2H, м, Ph); 8.12 (1H, с, NH); 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 21.14 (Me(CH)); 28.53 (Me); 53.49 (CH); 79.15, 90.56 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.50, 127.17, 127.23, 127.33, 127.45, 127.76, 128.04, 128.15, 128.40 (Ph); 133.26, 137.88, 144.21 (C(Ph)); 159.81, 159.92 (C=O). Брутто-формула: C₂₅H₂₄N₄O. Найдено, m/z : 413.1968 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 413.1972 [M+H]⁺.

(3*aS*,6*aR*)-Дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)-1-этилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 45b



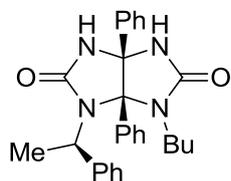
Выход из имидазолонa **3j** и мочевины **1b** 44%, т.пл. 270-272 °С, $[\alpha]_D^{20} = +176.8$ (с=0.2, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.37 (3H, т, $J=6.9$, Me(Et)); 1.77 (3H, д, $J=7.0$, Me(CH)); 3.09-3.21 (1H, м, CH₂); 3.35-3.45 (1H, м, CH₂); 4.39 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 6.54-6.69 (2H, м, Ph); 6.65-6.75 (2H, м, Ph); 6.92-7.06 (6H, м, Ph); 7.19-7.33 (3H, м, Ph); 7.44-7.52 (2H, м, Ph); 8.03 (2H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 14.84 (Me(Et)); 21.41 (Me(CH)); 38.36 (CH₂); 53.59 (CH); 79.58, 91.40 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.50, 127.11, 127.306, 127.34, 127.89, 127.93, 128.23, 128.28 (Ph); 133.84, 137.64, 144.29 (C(Ph)); 159.81, 160.06 (C=O). Брутто-формула: C₂₆H₂₆N₄O. Найдено, m/z : 427.2119 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 427.2129 [M+H]⁺.

(3*aS*,6*aR*)-6-Пропил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 45c



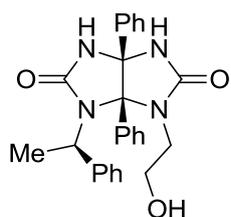
Выход из имидазолонa **3j** и мочевины **1c** 34%, т.пл. 276-278 °С, $[\alpha]_D^{20} = +144.0$ (с=0.2, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.87 (3H, т, $J=7.4$, Me(Et)); 1.76 (3H, д, $J=7.0$, Me(CH)); 1.84-2.05 (1H, м, CH₂); 1.70-1.83 (1H, м, CH₂); 2.89-3.02 (1H, м, CH₂); 3.23-3.30 (1H, м, CH₂); 4.38 (1H, кв, $J=7.1$, CH); 6.50-6.60 (2H, м, Ph); 6.75-6.90 (2H, м, Ph); 6.92-7.10 (6H, м, Ph); 7.19-7.350 (3H, м, Ph); 7.42-7.50 (2H, м, Ph); 8.02 (1H, с, NH); 8.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.37 (Me(Pr)); 21.42 (Me(CH)); 22.43, 45.58 (CH₂); 53.67 (CH); 79.58, 91.37 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.45, 127.08, 127.28, 127.88, 128.23, 128.27 (Ph); 133.75, 137.60, 144.48 (C(Ph)); 159.81, 160.02 (C=O). Брутто-формула: C₂₇H₂₈N₄O₂. Найдено, m/z : 441.2279 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 441.2285 [M+H]⁺.

(3*aS*,6*aR*)-1-Бутил-3*a*,6*a*-дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 45d



Выход из имидазолонa **3j** и мочевины **1d** 26%, т.пл 292-294 °С, $[\alpha]_D^{20} = +126.8$ (с=0.2, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.90 (3H, т, $J=7.3$, Me(Bu)); 1.24-1.37 (2H, м, CH₂); 1.50-1.63 (2H, м, CH₂); 1.76 (3H, д, $J=6.9$, Me(CH)); 2.91-3.05 (1H, м, CH₂); 3.23-3.30 (1H, м, CH₂); 4.38 (1H, кв, $J=6.7$, CH); 6.50-6.61 (2H, м, Ph); 6.75-6.87 (2H, м, Ph); 6.92-7.10 (6H, м, Ph); 7.13-7.34 (3H, м, Ph); 7.39-7.50 (2H, м, Ph); 8.03 (1H, с, NH); 8.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.04 (Me(Bu)); 20.03 (CH₂); 21.57 (Me(CH)); 31.46, 43.78 (CH₂); 53.72 (CH); 79.69, 91.48 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.57, 127.17, 127.29, 127.41 (Ph); 133.80, 137.65, 144.58 (C(Ph)); 159.96, 160.12 (C=O). Брутто-формула: C₂₈H₃₀N₄O₂. Найдено, m/z : 455.2440 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 455.2442 [M+H]⁺.

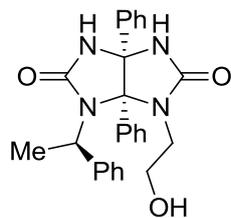
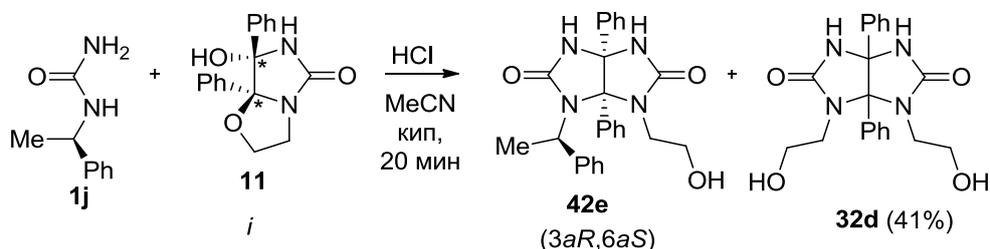
(3*aS*,6*aR*)-1-(2-Гидроксиэтил)-3*a*,6*a*-дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион 45e



Выход из имидазолонна **3j** и мочевины **1e** 52%, т.пл 257-259 °С, $[\alpha]_D^{20} = +96.7$ ($c=0.2$, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.77 (3H, д, $J=6.9$, Me); 3.10-3.21 (1H, м, CH₂); 3.35-3.51 (1H, м, CH₂); 3.70-3.81 (1H, м, CH₂); 3.82-3.96 (1H, м, CH₂); 4.38 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 6.55-6.70 (2H, м, Ph); 6.75-6.90 (2H, м, Ph); 6.91-6.71 (6H, м, Ph); 7.21-7.34 (3H, м, Ph); 7.43-7.50 (2H, м, Ph); 8.07 (1H, с, NH), 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.59 (Me); 46.35 (CH₂); 53.73 (CH); 59.80 (CH₂); 80.00, 91.26 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.68, 127.23, 127.45, 128.08, 128.42, 128.48 (Ph); 133.62, 137.58, 144.38 (C(Ph)); 159.88, 160.65 (C=O). Брутто-формула: C₂₆H₂₆N₄O₃. Найдено, m/z : 465.1894 [M+Na]⁺. Вычислено, m/z : 465.1897 [M+Na]⁺.

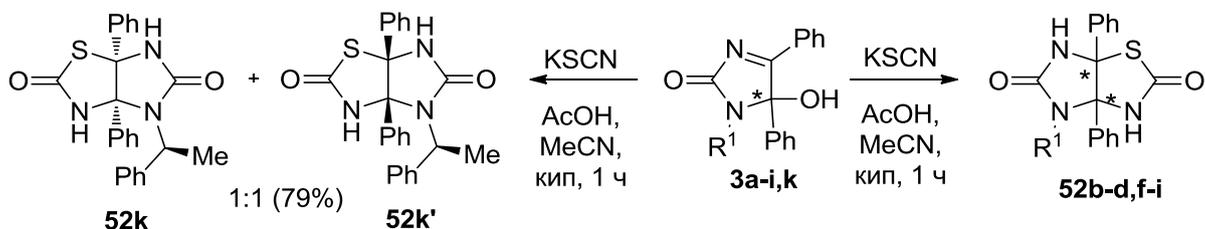
3.24 Синтез (3*aR*,6*aS*)-1-(2-гидроксиэтил)-3*a*,6*a*-дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-диона 42e

К раствору имидазооксазолонна **11** (0.59 г, 20 ммоль) и (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевины **1j** (0.23 г, 20 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляют HCl (0.1 мл, 36.5%) и кипятят 20 мин. После охлаждения реакционной массы отфильтровывают гликольурил **32d** (41%). Образовавшийся из фильтрата осадок гликольурила **42e** отфильтровывают на следующий день.



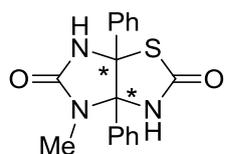
Выход 20%, т.пл. 354-356 °С, $[\alpha]_D^{20} = +88.4$ ($c=0.2$, DMSO), $ee > 99\%$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.90 (3H, д, $J=6.9$, Me); 2.30-2.41 (1H, м, CH₂); 2.58-2.80 (1H, м, CH₂); 3.39-3.50 (2H, м, CH₂); 4.23 (1H, кв, $J=6.7$, CH); 4.64 (1H, т, $J=5.4$, OH); 6.99-7.41 (15H, м, Ph); 7.89 (1H, с, NH), 8.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.27 (Me); 45.06 (CH₂); 53.31 (CH); 58.98 (CH₂); 79.77, 90.35 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.87, 126.35, 127.20, 127.39, 128.03, 128.12, 128.46 (Ph); 133.93, 137.56, 144.09 (C(Ph)); 159.91, 160.46 (C=O). Брутто-формула: C₂₆H₂₆N₄O₃. Брутто-формула: C₂₅H₂₄N₄O₂. Найдено, m/z : 443.2078 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 443.2078 [M+H]⁺.

3.25 Общий метод синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-2,5(3*H*)-дионов 52



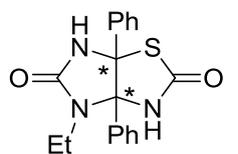
К раствору соответствующего имидазолонна **3a-d,f-i,k** (1 ммоль) и KSCN (97 мг, 1 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют ледяную уксусную кислоту (3 мл) и кипятят 1 час. Через 3 дня выпавший осадок отфильтровывают, промывают в MeCN (5 мл) и высушивают.

4-Метил-3a,6a-дифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-дион **52a**



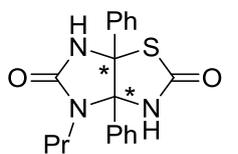
Выход 92%, т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 2.63 (3H, с, Me); 6.85-6.98 (2H, м, Ph); 7.01-7.17 (6H, м, Ph); 7.18-7.28 (2H, м, Ph); 8.35 (1H, с, NH(NCO)), 9.72 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 25.73 (Me); 83.19, 87.52 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.93, 127.49, 127.57, 128.07, 128.18, 128.71 (Ph); 132.92, 137.51 (C(Ph)); 158.38, 171.91 (SC=O). Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Найдено, m/z : 326.0958 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 326.0958 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3a,6a-Дифенилтетрагидро-2H-4-этилимидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-дион **52b**



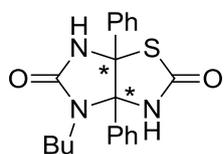
Выход 74%, т.пл. 235-237°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.12 (3H, т, $J=7.0$, Me); 2.71-2.91 (1H, м, CH_2); 3.31-3.50 (1H, м, CH_2); 6.90-7.01 (2H, м, Ph); 7.02-7.19 (6H, м, Ph); 7.20-7.31 (2H, м, Ph); 8.20 (1H, с, NH(NCO)); 9.65 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 14.80 (Me); 35.15 (CH_2); 83.81, 87.80 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.95, 127.47, 127.51, 127.84, 128.14, 128.65 (Ph); 133.87, 137.49 (C(Ph)); 158.42, 172.27 (SC=O). Брутто-формула: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Найдено, m/z : 340.1110 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 340.1114 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Пропил-3a,6a-дифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-дион **52c**



Выход 88%; т.пл. 283–285 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.85 т (3H, т, $J=7.3$, Me); 1.51-1.64 (2H, м, CH_2); 2.56-2.71 (1H, м, CH_2); 3.31-3.41 (1H, м, CH_2); 6.82-6.95 (2H, м, Ph); 7.00-7.16 (6H, м, Ph); 7.19-7.28 (2H, м, Ph); 8.0 (1H, с, NH(NCO)); 9.75 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 11.19 (Me); 22.26, 42.24 (CH_2); 83.81, 87.97 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.95, 127.48, 127.56, 127.92, 128.19, 128.69 (Ph); 133.65, 137.55 (C(Ph)); 158.65 ((N)C=O); 172.39 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Найдено, m/z : 376.1085 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено, m/z : 376.1090 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

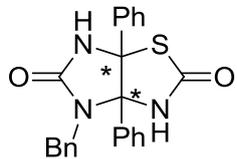
4-Бутил-3a,6a-дифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-дион **52d**



Выход 80%; т.пл. 297–299 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 0.88 (3H, т, $J=7.3$, Me); 1.21-1.39 (2H, м, CH_2); 1.50-1.63 (2H, м, CH_2); 2.51-2.66 (1H, м, CH_2); 3.38-3.50 (1H, м, CH_2); 6.85-6.99 (2H, м, Ph); 7.00-7.19 (6H, м, Ph); 7.20-

7.30 (2H, м, Ph); 8.21 (1H, с, NH (NCO)); 9.59 (1H, с, NH (SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 13.73 (Me); 19.61, 31.21, 40.41 (CH_2); 83.85, 87.98 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.96, 127.48, 127.55, 127.92, 128.19, 128.69 (Ph); 133.62, 137.53 (C(Ph)); 158.63 ((N)C=O); 172.34 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Найдено, m/z : 368.1421 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 368.1427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

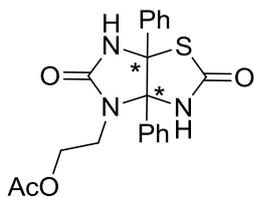
4-Бензил-3а,6а-дифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-дион 52f



Выход 85%; т.пл. 298–300°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 3.92 (1H, д, $J=6.5$, CH_2); 4.65 (1H, д, $J=6.4$, CH_2); 6.90-6.98 (2H, м, Ph); 7.05-7.16 (6H, м, Ph); 7.18-7.41 (7H, м, Ph); 8.43 (1H, с, NH(NCO)), 9.64 (1H, с, NH(SCO)).

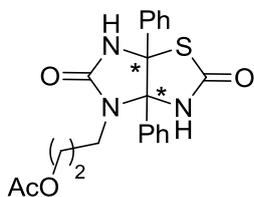
Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 44.03 (CH_2); 83.80, 88.38 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.63, 127.01, 127.49, 127.60, 127.98, 128.10, 128.26, 128.78 (Ph); 133.38, 137.51, 138.53 (C(Ph)); 158.73 ((N)C=O); 172.15 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Найдено, m/z : 402.1267 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 402.1271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2,5-Диоксо-3а,6а-дифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-4(5H)-ил)этилацетат 52g



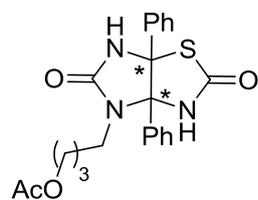
Выход 33%; т.пл. 248-250 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 2.00 (3H, с, Me(Ac)); 2.91-3.05 (1H, м, CH_2); 3.56-3.68 (1H, м, CH_2); 4.05-4.22 (2H, м, CH_2); 6.88-6.98 (2H, м, Ph); 7.00-7.18 (6H, м, Ph); 7.19-7.29 (2H, м, Ph); 8.37 (1H, с, NH(NCO)); 9.60 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 20.60 (Me); 39.72, 61.32 (CH_2); 83.75, 87.85 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.95, 127.46, 127.58, 127.96, 128.24, 128.79 (Ph); 133.45, 137.38 (C(Ph)); 158.65 ((N)C=O); 170.32 (Ac); 172.22 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Найдено, m/z : 398.1163 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 398.1169 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(2,5-Диоксо-3а,6а-дифенилттетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-4(5H)-ил)пропилацетат 52h



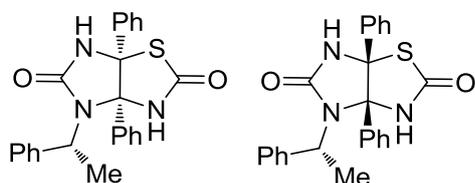
Выход 57%; т.пл. 243-245°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.80-1.90 (2H, м, CH_2); 1.99 (3H, с, Me(Ac)); 2.71-2.84 (1H, м, CH_2); 3.43-3.56 (1H, м, CH_2); 3.98-4.08 (2H, м, CH_2); 6.88-6.94 (2H, м, Ph); 7.04-7.16 (6H, м, Ph); 7.19-7.27 (2H, м, Ph); 8.32 (1H, с, NH(NCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 20.70 (Me); 23.23, 28.36, 61.84 (CH_2); 83.80, 88.07 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.98, 127.48, 127.54, 127.94, 128.18, 128.73 (Ph); 133.57, 137.51 (C(Ph)); 158.64 ((N)C=O); 170.32 (Ac); 172.21 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Найдено, m/z : 412.1321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 412.1326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(2,5-Диоксо-3а,6а-дифенилттетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-4(5H)-ил)бутилацетат 52i



Выход 79%; т.пл. 152-154°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.50-1.71 (4H, м, 2CH₂); 1.98 (3H, с, Me(Ac)); 2.64-2.80 (1H, м, CH₂); 3.36-3.55 (1H, м, CH₂); 3.90-4.09 (2H, м, CH₂); 6.86-6.94 (2H, м, Ph); 7.01-7.18 (6H, м, Ph); 7.19-7.30 (2H, м, Ph); 8.24 (1H, с, NH(NCO)); 9.60 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 20.72 (Me); 22.58, 25.68, 40.39, 63.55 (CH₂); 83.84, 88.03 ((Ph)-C-C-(Ph)); 126.98, 127.50, 127.58, 127.96, 128.22, 128.74 (Ph); 133.59, 137.57 (C(Ph)); 158.70 ((N)C=O); 170.39 (Ac); 172.32 ((S)C=O). Брутто-формула: C₂₂H₂₃N₃O₄S. Найдено, m/z : 426.1470 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 426.1482 [M+H]⁺.

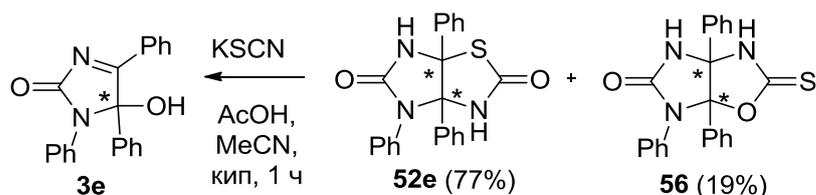
Сокристаллизат (3aR,6aR)-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-диона и (3aS,6aS)-3a,6a-дифенил-4-((R)-1-фенилэтил)тетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-диона 52k+52k'



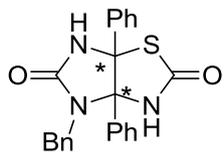
Выход 79%; т.пл. 256–258°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 1.59 (3H, д, $J=7.2$, Me); 1.67 (3H, д, $J=7.0$, Me); 4.23 (1H, кв, $J=7.0$, CH); 4.63 (1H, кв, $J=6.9$, CH); 6.81-6.94 (4H, м, Ph); 6.95-7.35 (24H, м, Ph); 7.50-7.57 (2H, м, Ph); 8.19 (1H, с, NH(NCO)); 8.24 (1H, с, NH(NCO)); 9.68 (1H, с, NH(SCO)); 9.84 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 19.62, 21.34 (Me); 51.70, 51.77 (CH); 83.80, 84.27, 88.07, 88.40 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.42, 126.39, 126.45, 126.70, 126.97, 127.25, 127.37, 127.45, 127.51, 127.61, 127.70, 127.76, 127.93, 128.07, 128.13, 128.47, 128.71, 127.86, 129.62 (Ph); 134.15, 134.38, 137.53, 138.06, 142.64, 143.06 (C(Ph)); 158.36, 158.64 ((N)C=O); 172.01, 172.21 ((S)C=O). Брутто-формула: C₂₄H₂₁N₃O₂S. Найдено, m/z : 416.1420 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 416.1427 [M+H]⁺.

3.26 Синтез 3a,4,6a-прифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-диона 52e и 3a,6,6a-трифенил-2-тиоксотетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]оксазол-5(3H)-она 56

К раствору имидазолонна **3e** (328 мг, 1 ммоль) и KSCN (97 мг, 1 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют ледяную уксусную кислоту (3 мл) и кипятят 1 час. Через 3 дня выпавший осадок **52e+56** отфильтровывают, промывают в MeCN (5 мл) и высушивают. Имидазотиазол **52e** и имидазооксазолтион **56** выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.

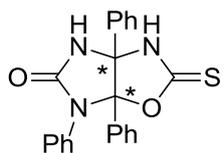


3a,4,6a-Трифенилтетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2,5(3H)-дион 52e



Выход 77%; т.пл. 283–285°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 7.04-7.22 (11H, м, Ph); 7.23-7.33 (4H, м, Ph); 8.76 (1H, с NH(NCO)), 9.88 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 84.48, 88.29 ((Ph)-C-C-(Ph)); 124.70, 125.35, 126.81, 127.57, 127.69, 128.03, 128.48, 128.63, 128.89 (Ph); 133.73, 135.61, 136.68 (C(Ph)); 157.23 ((N)C=O); 171.91 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: Найдено, m/z : 388.1111 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 388.1114 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

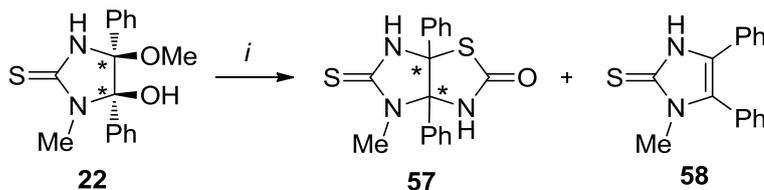
3a,6,6a-Трифенил-2-тиоксотетрагидро-2H-имидазо[4,5-d]оксазол-5(3H)-он.



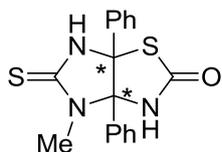
Выход 19%; т.пл. 256–258°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 6.85-6.99 (2H, м, Ph); 7.00-7.05 (3H, м, Ph); 7.06-7.10 (7H, м, Ph); 7.26 (2H, т, $J=7.7$, Ph); 7.37 (2H, д, $J=7.1$, Ph); 9.45 (1H, с, NH(CO)); 11.72 (1H, с, NH(CS)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 83.41, 106.71 ((Ph)-C-C-(Ph)); 125.07, 125.87, 127.07, 127.69, 128.14, 128.69, 129.17, 129.25 (Ph); 132.44, 134.35, 135.67 (C(Ph)); 156.28 ((N)C=O); 187.35 ((S)C=O). Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Найдено, m/z : 388.1106 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 388.1114 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.27 Синтез 4-метил-3a,6a-дифенил-5-тиоксогесагидро-2H-имидазо[4,5-d]тиазол-2-она 57

К раствору 1-метилимидазолидин-2-тиона **22** (314 мг, 1 ммоль) и KSCN (97 мг, 1 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют ледяную уксусную кислоту (3 мл) и кипятят 1 час. Через 3 дня выпавший осадок **57+58** отфильтровывают, промывают в MeCN (5 мл) и высушивают. Тиоксоимидазотиазол **57** и 1-метил-4,5-дифенил-1H-имидазол-2(3H)-тион **58** выделяют в индивидуальном виде методом дробной кристаллизации из MeCN.

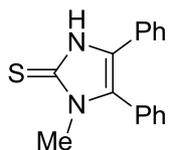


i: KSCN, AcOH, MeCN, кип, 1 ч



Выход 60%, т.пл. 273-275 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 2.94 (3H, с, Me); 6.76 – 6.87 (2H, м, Ph); 7.08 – 7.27 (8H, м, Ph); 9.87 (1H, с, NH(C=S)), 9.72 (1H, с, NH(SCO)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.; $J/\text{Гц}$: 34.75 (Me); 90.17, 96.85 ((Ph)-C-C-(Ph)); 131.75, 132.48, 132.78, 133.34, 133.54, 134.20 (Ph); 135.91, 141.43 (C(Ph)); 176.60 (C=O), 187.13 (C=S). Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$. Найдено: C 59.88%, H 4.45%, N 18.76%. Вычислено: C 59.80%, H 4.43%, N 18.78%. MS, m/z , (*I* %): 341(12) $[\text{M}]^+$, 265(100), 253(18), 206(9).

1-Метил-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-тион 58



Выход 26%. Тпл.=215-217 °С, (лит. 201-203 °С) [158].

4 ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы получения 1-замещенных 4,5-дифенилимидазолонов с различными заместителями у атомов азота (в том числе, с 1-(*R*)- и (*S*)-фенилэтильными), 8,8а-дифенилимидазооксазинонов и 9,9а-дифенилимидазооксазепинонов – предшественников целевых 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов, их тио- и гетероаналогов, а также 1,4-дизамещенные 3а,6а-дифенилгликольурилов.

2. Впервые детально изучены конденсации полученных предшественников с мочевиной, тиомочевинной, 1-замещенными мочевинами и с KSCN и показано, что

– недоступные ранее 1-замещенные 3а,6а-дифенилгликольурилы образуются в результате реакции мочевины со всеми типами предшественников;

– неизвестных ранее 1,6-дигидроксиалкил-3а,6а-дифенилгликольурилы получают с высокой региоселективностью взаимодействием производных имидазооксазолонов или имидазооксазинонов с 1-(гидроксиалкил)мочевиной;

– для получения широкого круга 1-алкил-6-(гидроксиалкил)-3а,6а-дифенилгликольурилов необходимо использовать два высоко селективных подхода: реакции имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинонов с 1-алкилмочевинами или взаимодействие 1-алкилимидазолонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами. Показано, что при использовании первого подхода изученные взаимодействия имеют ограничения. Для объяснения и подтверждения полученных результатов проведены квантово-химические расчёты;

– для региоселективного синтеза новых 1,6-диалкил-3а,6а-дифенилгликольурилов эффективными подходами является конденсация 1-алкил-4,5-дифенилимидазолонов с 1-алкилмочевинами. Установлено, что селективность образования 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов по отношению к 1,4-производным возрастает с удлинением алкильной цепи в исходных реагентах;

– получение 1-замещенных 3а,6,6а-трифенилгликольурилов с высокой региоселективностью может быть осуществлено только на основе реакций 1-алкилимидазолонов с 1-фенилмочевиной.

3. Впервые изучена диастереоселективная реакция 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевиной и получен энантиомерно чистый 1,6-дизамещенный тиогликольурил - (3*aR*,6*aS*)-6-метил-3а,6а-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо-[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он.

4. Разработаны новые диастерео- и региоселективные методы синтеза энантиомерно чистых 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов с заданными конфигурациями атомов

C(3*a*)-C(6*a*) на основе двух подходов: взаимодействием 1-алкилимидазолонов и имидазооксазолонна с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакции (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными. Предложены предположительные механизмы.

5. Разработан оригинальный высоко селективный общий метод синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов путем взаимодействия 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH. Предложен вероятный механизм их образования.

6. Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений и с помощью РСА подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле. Установлено, что 1,6-, 1,4-дизамещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы и 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-оны являются перспективными объектами супрамолекулярной химии и могут использоваться в инженерии кристаллов.

7. В результате проведенных биологических испытаний среди всех типов синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действием.

5 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- Ac₂O – уксусный ангидрид
BSA – (*N,O*-бис-триметилсилил)ацетамид
Boc – *tert*-бутилоксикарбонил
BTC – бис(трихлорметил)карбонат
BTF – 2,2-бис(трифторметил)этилен-1,1-дикарбонитрил
Cbz – карбобензоксигруппа
Cr₂Zr(H)Cl – реагент Шварца, хлоридобис(η⁵-циклопентадиенил)гидрид циркония
Cy – циклогексил
DIBAL-H – диизобутилалюминий гидрид
DMAP – 4-диметиламинопиридин
DMSO – диметилсульфоксид
dppf – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан
HFAN – гексафторацетон гидрат
HMBA – гидроксиметилбензойная кислота
HMTA – гексаметилентетрамин
Ms – мезил
PEGA – поли[акрилоил-бис(аминопропил)полиэтиленгликоль]
PhH – бензол
PMP – *n*-метоксифенил
PMB – *n*-метоксибензил
Py – пиридин
TMSOTf – триметилсилилтрифторметансульфонат
p-Tol – *n*-толил
p-TsOH – *n*-толуолсульфокислота
TFA – трифторуксусная кислота
DMFA – диметилформамид
ГМДС – гексаметилдисилазан
ТГФ – тетрагидрофуран

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matsushita, Y., Hayashi R., Okonogi K., Itoh K., Kitazaki T., Ichikawa T., Tasaka A., Hosono H. Optically active antifungal azoles. X. Synthesis and antifungal activity of N // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – V. 48. – №. 12. – P. 1935-1946.
2. Siamaki A. R., Black D. A., Arndtsen B. A. Palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling with imines: a multicomponent synthesis of imidazolones // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – №. 3. – P. 1135-1138.
3. Watanabe K., Morinaka Y., Hayashi Y., Shinoda M., Nishi H., Fukushima N., Watanabe T., Ishibashi A., Yuki S., Tanaka M. 5-Aryl-imidazolin-2-ones as a scaffold for potent antioxidant and memory-improving activity // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – №. 4. – P. 1478-1483.
4. Palacios F., de Retana A. M., Oyarzabal J., Ezpeleta J. M. A simple and efficient strategy for the preparation of 5-phosphorylated imidazol-2-ones from primary β -enaminophosphonates // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. – №. 10. – P. 2281-2288.
5. Kwok L., Lam B., Li Z., Zhang Z. Renin inhibitors: Pat. 8148367 CIIA. – 2012.
6. Xue N., Yang X., Wu R., Chen J., He Q., Yang B., Lu X., Hu, Y. Synthesis and biological evaluation of imidazol-2-one derivatives as potential antitumor agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 16. – №. 5. – P. 2550-2557.
7. De Kimpe N., Stanoeva E. Rearrangement of 1,5,5-trialkyl-4-methoxyimidazolidine-2-ones into 1,4,5-trialkyl-4-imidazolin-2-ones // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1991. – V. 100. – №. 3. – P. 195-196.
8. De Kimpe N., De Smaele D., Stanoeva E., Tinant B., Declercq J. P. Synthesis of 4-imidazolin-2-ones from α -bromo ketimines // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. – 1994. – V. 113. – №. 5. – P. 283-287.
9. Shaw K. J., Erhardt P. W., Hagedorn III A. A., Pease C. A., Ingebretsen W. R., Wiggins J. R. Cardiotonic agents. 7. Prodrug derivatives of 4-ethyl-1, 3-dihydro-5-[4-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl) benzoyl]-2*H*-imidazol-2-one // J. Med. Chem. – 1992. – V. 35. – №. 7. – P. 1267-1272.
10. Carling W. R., Moore K. W. Imidazolone and oxazolone derivatives as dopamine antagonists // Pat. 5698573 US – 1997.

11. Diness F., Meldal M. Amino acid derived 1,4-dialkyl substituted imidazolones // *Biopolymers*. – 2010. – V. 94. – №. 2. – P. 236-241.
12. Diness F., Meldal M. Imidazolones in diastereoselective cyclization reactions and Cu(II)-catalysed cross-coupling reactions // *Chem. Eur. J.* – 2009. – V. 15. – №. 29. – P. 7044-7047.
13. Cheruvallath Z., Semple J., Rajappan V., Rideout D., Yalamoori V., Tsai C., Wu F., Thoresen L., Mark Shenderovich. 2-Imidazolone and 2-imidazolidinone heterocyclic inhibitors of tyrosine phosphatases: Pat. 20080070867 A1 US. – 2008.
14. Kim Y. B., Kim C. S., Lee C. K. Condensation reactions of aryl acylouins with ureas in ethylene glycol // *J. Heterocycl. Chem.* – 1994. – V. 31. – Issue 6. – P. 1653-1656.
15. Plummer C. W., Finke P. E., Mills S. G., Wang J., Tong X., Doss G. A., Van der Ploeg L. H. Synthesis and activity of 4,5-diarylimidazoles as human CB1 receptor inverse agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – №. 5. – P. 1441-1446.
16. Mohindra Chawla H., Pathak M. Dye sensitized photooxygenation of imidazolin-2-ones // *Tetrahedron*. – 1990. – V. 46. – №. 4. – P. 1331-1342.
17. Aurich H. G. Photochemische Umlagerung eines 5-Imino- Δ^3 -isoxazolins // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1970. – V. 732. – №. 1. – P. 195-198.
18. De Kimpe N., De Smaele D., Stanoeva E., Tinant B., Declercq J. P. Synthesis of 4-imidazolin-2-ones from α -bromo ketimines // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. – 1994. – V. 113. – №. 5. – P. 283-287.
19. Fujimoto T., Imaeda Y., Konishi N., Hiroe K., Kawamura M., Textor G. P., K. A. Kubo K. Discovery of a tetrahydropyrimidin-2(1H)-one derivative (TAK-442) as a potent, selective, and orally active factor Xa inhibitor // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – №. 9. – P. 3517-3531.
20. Pevarello P., Brasca, M. G., Orsini, P., Traquandi, G., Longo, A., Nesi, M., Orzi F., Piutti C., Sansonna P., Varasi M., Cameron A., Vulpetti A., Roletto F., Alzani R., Ciomei M., Albanese C., Pastori W., Marsiglio A., Pesenti E., Fiorentini F., Bischoff J. R., Mercurio C., 3-Aminopyrazole inhibitors of CDK2/cyclin A as antitumor agents. 2. Lead optimization // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – №. 8. – P. 2944-2956.
21. Llopart C. C., Ferrer C., Joule J. A. Lithiation of 1-arylimidazol-2(1H)-ones and 1-aryl-4,5-dihydroimidazol-2(1H)-ones // *Can. J. Chem.* – 2004. – V. 82. – №. 11. – P. 1649-1661.

22. Hu Y. C., Liang C. F., Tsai J. H., Yap G. P., Chang Y. T., Ong T. G. Zirconium complexes supported by imidazolones: Synthesis, characterization, and application of precatalysts for the hydroamination of aminoalkenes // *Organometallics*. – 2010. – V. 29. – №. 15. – P. 3357-3361.
23. Ignar D. M. Method of treatment using novel antagonists or inverse agonists at opioid receptors: Pat. 20100113512 US. – 2010.
24. Wong O., Tsuzuki N., Richardson M., Rytting H., Konishi R., Higuchi T. An improved synthesis of 1-alkyl-4-imidazolin-2-ones // *Heterocycles*. – 1987. – V. 26. – №. 12. – P. 3153-3158.
25. Golovko V. V., Statsenskaya A. I., Baskakov Y. A., Putsykin Y. G. Nitroschlorination reaction of substituted imidazolin-2-ones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1986. – V. 22. – №. 10. – P. 1084-1087.
26. Coe D. M., Monteith M. J., Procopiou P. A. Agonists of beta-adrenoceptors: Pat. 7144908 US. – 2006.
27. LaChance N., Leclerc J. P., Li C. S., Moradei O. M. Novel spiro compounds useful as inhibitors of stearyl-coenzyme a delta-9 desaturase: Pat. 20110312952 US. – 2011.
28. Zhong H., Dubberke S., Müller S., Rossler A., Schultz T. W., Korey D. J., Otten T., Walker T., Abdel-Magid A. Process for the preparation of tetrasubstituted imidazole derivatives and novel crystalline structures thereof : Pat. 7132544 US. – 2006.
29. Cumming J., Faull A. Chemical compounds : Pat. 7294636 US. – 2007.
30. Imaeda Y., Kubo K. Cyclic amide derivative, and its production and use: Pat. 7745623 US. – 2010.
31. Flosi W. J., DeGoey D. A., Grampovnik D. J., Chen H. J., Klein L. L., Dekhtyar T., Masse S., Marsh K. C., Mo H. M., Kempf D. Discovery of imidazolidine-2,4-dione-linked HIV protease inhibitors with activity against lopinavir-resistant mutant HIV // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – №. 19. – P. 6695-6712.
32. Pugh D. L., Olivard J., Snyder Jr, H. R., Heotis J. P. Metabolism of 1-[(5-nitrofurfurylidene)amino]-2-imidazolidinone // *J. Med. Chem.* – 1972. – V. 15. – №. 3. – P. 270-273.
33. Fabio R. D., St-Denis, Y., Sabbatini, F. M., Andreotti, D., Arban, R., Bernasconi, G., Simone Braggio, Blaney F. E., Capelli A. M., Castiglioni E., Di Modugno E., Donati D., Fazzolari E., Ratti E., Feriani A., Contini S., Gentile G, Ghirlanda D., Provera S., Marchioro C., Roberts K.

- L., Mingardi A., Mattioli M., Nalin A., Pavone F., Spada S., Trist D. G., Worby, A. Synthesis and pharmacological characterization of novel druglike corticotropin-releasing factor 1 antagonists // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – №. 23. – P. 7370-7379.
34. Martin J. A., Redshaw S., Swallow S., Thomas G. J. HIV protease inhibitors: Pat. 6472404 US. – 2002.
35. Babine R. E., Bleckman T. M., Dragovich P. S., Little Jr T. L., Littlefield E. S., Marakovits J. T., Webber S. E. Antipicornaviral compounds and methods for their use and preparation: Pat. 5856530 US. – 1999.
36. Di Fabio R., Sabbatini F. M., St-Denis Y. Condensed *N*-heterocyclic compounds and their use as CRF receptor antagonists: Pat. 7427630 US. – 2008.
37. Kim W. J., Kim B. T., Lee Y. S., Min Y. K., Park N. K. Antifungal Azole Derivatives Having a Fluorovinyl Moiety and Process for the Preparation Thereof: Pat. 20080027117 US. – 2008.
38. Heinelt U., Hofmeister A., Lang H. J., Licher T., Wirth K. Substituted 4-phenyltetrahydroisoquinolines, pharmaceutical compositions thereof, methods for their preparation and therapeutic use: Pat. 7790742 US. – 2010.
39. Zhang W., Yang H., Cui Y., Ren Y., Yan X. Quinazoline derivatives: Pat. 20130217661 US. – 2013.
40. Chaturvedula P. V., Dubowchik G. M., Fang H., Han X., Luo G., Mercer S. E., Poindexter, G. S. Constrained compounds as CGRP-receptor antagonists: Pat. 7470680 US. – 2008.
41. Popovici-muller J., Salituro F. G., Saunders J., Travins J., Yan S. herapeutically active compositions and their methods of use: Pat. 20130184222 US. – 2013.
42. Berglund S., Egner B. J., Gradén H., Gradén J., Morgan D. G., Inghardt T., Giordanetto F. Discovery of 1,3-disubstituted-1*H*-pyrrole derivatives as potent Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 (MCH-R1) antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – №. 17. – P. 4859-4863.
43. Makarova N. V., Zemtsova M. N., Moiseev I. K. Syntheses of heterocycles starting from 1-bromo-3-(adamantyl-1)propanone // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1995. – V. 31. – №. 1. – P. 116-118.
44. Lee S. H., Clapham B., Koch G., Zimmermann J., Janda K. D. Rhodium carbenoid N-H insertion reactions of primary ureas: Solution and solid-phase synthesis of imidazolones // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – №. 4. – P. 511-514.

45. Lee S. H., Yoshida K., Matsushita H., Clapham B., Koch G., Zimmermann J., Janda, K. D. N-H insertion reactions of primary ureas: The synthesis of highly substituted imidazolones and imidazoles from diazocarbonyls // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – №. 25. – P. 8829-8835.
46. Yamashita M., Lee S. H., Koch G., Zimmermann J., Clapham B., Janda K. D. Solid-phase synthesis of oxazolones and other heterocycles via Wang resin-bound diazocarbonyls // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – №. 33. – P. 5495-5498.
47. Han S., Siegel D. S., Movassaghi M. Lithiation and electrophilic substitution of dimethyl triazones // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – №. 29. – P. 3722-3726.
48. Wilk I. J., Close W. J. The action of lithium aluminum hydride on 3-methyl-5-phenylhydantoin and 5-phenylhydantoin // *J. Org. Chem.* – 1950. – V. 15. – №. 5. – P. 1020-1022.
49. Cortes S., Kohn H. Selective reductions of 3-substituted hydantoins to 4-hydroxy-2-imidazolidinones and vicinal diamines // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – №. 13. – P. 2246-2254.
50. Brennan P. E., Fils F. F., Liu G., Paras N. A., Rainbeau E., Retz D. M., Smith A. L. Aminopyrimidine compounds and methods of use: Pat. 7858785 US. – 2010.
51. Pesquet A. Daïch A., Decroix B., Van Hijfte L. Acid-catalysed formation of tricyclic *N,S*-acetals in imidazolinone series based on the use of the unprecedented *N*-acyliminium ion cascade reaction involving transposition, heterocyclisation and π -cyclisation // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – №. 21. – P. 3937-3947.
52. Liao Z. K., Kohn H. Synthesis of spiroimidazolidin-2-ones via intramolecular *N*-carbamoyliminium ion cyclization reactions // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – №. 11. – P. 1884-1888.
53. Dandepally S. R., Elgoummadi R., Williams A. L. Schwartz reagent mediated synthesis of thiazolones and imidazolones from thiazolidine-2,4-diones and imidazolidine-2,4-diones // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – №. 8. – P. 925-928.
54. Shalaby A. F. A., Aziz M. A. A., Allah M. A. A. Reactions with 5-arylazo- and 5-arylidene-4-thiohydantoin derivatives // *Croat. Chem. Acta.* – 1979. – V. 52. – №. 4. – P. 353-360.
55. Labinger J. A., Trost B. M., Fleming I. Comprehensive organic synthesis // In comprehensive organic synthesis, Pergamon Press: New York. – 1991. – V. 8. – Chapter 3.9.
56. Schwartz J., Labinger J. A. Hydrozirconation: A new transition metal reagent for organic synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1976. – V. 15. – №. 6. – P. 333-340.

57. Cesarotti E., Maffi S., Ugo R., Chiesa A. The stereochemical properties of the Schwartz's Reagent ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)₂Zr(H)Cl in the reduction of cyclic ketones to alcohols // *Inorg. Chim. Acta.* – 1982. – V. 1982. – P. 207-208.
58. Majoral J. P., Zablocka M., Igau A., Cénac N. Zirconium species as tools in phosphorus chemistry, [Cp₂ZrHCl]_n, a versatile reagent // *Chem. Ber.* – 1996. – V. 129. – №. 8. – P. 879-886.
59. Bartnik R., Hahn W. E., Mlostoń G. Isonitrosoketones. 5. Syntheses of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides from isonitroketones and anhydroformaldehydoamines // *Rocz. Chem.* – 1977. – V. 51. – №. 1. – P. 48-57.
60. Mlostoń G., Jasiński M. Synthesis and selected transformations of 3-oxido-1*H*-imidazole-4-carboxamides // *Collect. Czech. Chem. Comm.* – 2010. – V. 75. – №. 8. – P. 871-885.
61. Jasiński M., Mlostoń G., Mucha, P., Linden, A., Heimgartner, H. Synthesis of new bis-imidazole derivatives // *Helv. Chim. Acta.* – 2007. – V. 90. – №. 9. – P. 1765-1780.
62. Mlostoń G., Celeda M., Prakash G. K., Olah G. A., Heimgartner H. Synthesis of imidazole derivatives using 2-unsubstituted 1*H*-imidazole 3-oxides // *Helv. Chim. Acta.* – 2000. – V. 83. – №. 4. – P. 728-738.
63. Mlostoń G., Jasiński M., Linden A., Heimgartner H. Reactions of 2-unsubstituted 1*H*-Imidazole 3-oxides with 2,2-bis(trifluoromethyl)ethene-1,1-dicarbonitrile: a stepwise 1,3-dipolar cycloaddition // *Helv. Chim. Acta.* – 2006. – V. 89. – №. 7. – P. 1304-1316.
64. Mlostoń G., Jasiński M. First synthesis of the *N*(1)-bulkysubstituted imidazole 3-oxides and their complexation with hexafluoroacetone hydrate // *ARKIVOC* – 2011. – Issue (VI). – P. 162-175.
65. Jasiński M., Mlostoń G., Linden A., Heimgartner H. Synthesis and selected transformations of 1*H*-imidazole 3-oxides derived from amino acid esters // *Helv. Chim. Acta.* – 2008. – V. 91. – №. 10. – P. 1916-1933.
66. Bartnik R., Mlostoń G. Photolysis of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides // *Rocz. Chem.* – 1977. – V. 51. – №. 9. – P. 1747-1750.
67. Kohn H., Liao Z. K. N. Amidoyliminium ion cyclizations. Synthesis of annulated imidazolidinones // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – №. 14. – P. 2787-2789.
68. Huisgen R., Langhals E., Mlostoń G., Oshima T., Rapp J. New Cycloadditions in Organic Sulfur Chemistry // *Lectures in heterocyclic chemistry.* – 1987. – V. 9. – P. 1.

69. Kaneko C., Yamada S., Yokoe I., Kubota T.I. Evidence for the formation of oxaziridine during the light irradiation of aromatic amine oxides // *Tetrahedron Lett.* – 1970. – V. 11. – №. 27. – P. 2333-2336.
70. Kobayashi Y., Kumadaki I., Sato H. Photolysis of 1,6-naphthyridine 1,6-dioxide and its theoretical consideration // *Tetrahedron Lett.* – 1970. – V. 11. – №. 27. – P. 2337-2340.
71. Скворцова Г. Г., Апдриянкова Л. В., Абрамова Н. К. Имидазолонь в реакциях с ацилацетиленами. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1986. – №. 1. – С. 143.
72. Loksha Y. M., Jorgensen P. T., Pedersen E. B., El-Badawi M. A., El-Barbary A. A., Nielsen C. Synthesis of imidazoles as novel emivirine and S-DABO analogues // *J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – V. 39. – №. 2. – P. 375-382.
73. Hirao I., Harada Y., Kimoto M., Mitsui T., Fujiwara T., Yokoyama S. A two-unnatural-base-pair system toward the expansion of the genetic code // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – №. 41. – P. 13298-13305.
74. Dominguez C., Toledo-Sherman L. M., Courtney S. M., Prime M., Mitchell W., Brown C. J., C. De A. P. P., Johnson P. Certain kynurenine-3-monooxygenase inhibitors, pharmaceutical compositions, and methods of use thereof. - Pat. WO2013016488 A1. – 2011.
75. Dominguez C., Toledo-Sherman L. M., Winkler D., Brookfield F., Pena P. C. D. A. Certain kynurenine-3-monooxygenase inhibitors, pharmaceutical compositions, and methods of use thereof: Pat. 20130029988 US. – 2013.
76. Biagetti M., Falchi A., Leslie C. P., Merlo G., Pizzi D. A., Rinaldi M., Stasi L. P., Tibasco J. Quinoline and quinazoline derivatives having affinity for 5HT1-type receptors: Pat. 7459456 US. – 2008.
77. Ackermann J., Amrein K., Hunziker D., Kuhn B., Mayweg A. V., Neidhart W., Takahashi T. Imidazolone and imidazoloidinone derivatives as 11b-HSD1 inhibitors: Pat. 20080103183 US. – 2008.
78. Parcher B. W., Erion D. M., Dang Q. An efficient synthesis of 5-aminoimidazol-2-ones via cyclization reactions of 2-aminoacetonitriles and isocyanates // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – №. 12. – P. 2677-2679.
79. De Kimpe N. 2-Chloro-2-methylpropanal *N*-Isopropylimine // *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.* – 1991. Published Online: 15 APR 2001 DOI: 10.1002/047084289X.rc125

80. Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I., Sajiki H. Efficient synthesis of 2,9-disubstituted 8-hydroxyadenine derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – V. 1. – №. 8. – P. 1354-1365.
81. Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I., Sajiki H. Novel and efficient synthesis of 8-oxoadenine derivatives // *Heterocycles.* – 2001. – V. 55. – №. 12. – P. 2279-2282.
82. Chumachenko S. A., Shablykin O. V., Kozachenko A. P., Osadchuk T. V., Brovarets V. S. A new route for the synthesis of substituted 5-amino-4-cyanoimidazol-2-ones—precursors for the preparation of 3,6,7,9-tetrahydro-8*H*-purin-8-ones derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2011. – V. 47. – №. 3. – P. 336-341.
83. Gnichtel H., Schuster K. E. Chemie der Amino-oxime, XI: Über die Synthese von 2-Oxo-3-imidazolin-3-oxiden und ihre Prototropie // *Chem. Ber.* – 1978. – V. 111. – №. 3. – P. 1171-1179.
84. Reyes J. C. P., Romo D. Bioinspired total synthesis of agelastatin A // *Angew. Chem.* – 2012. – V. 124. – №. 28. – P. 6976-6979.
85. Moody C. J., Hunt P. A., Smith C. Iodocyclisation of *N*-allyl ureas; a route to imidazolin-2-ones // *ARKIVOC.* – 2000. – V. 698. – P. 706.
86. Kalcheva V. B., Tsvetanska L. I. Recyclization of 4,5-diphenyloxazolin-2-one and-2-thione under the influence of amines // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1981. – V. 17. – №. 8. – P. 756-758.
87. Lozanova C., Kalcheva V., Simov D. Formation of 1-(2-hydroxyphenyl)-4-and 4, 5-substituted 4-imidazolin-2-ones in the reaction of 3-[2-(hydroxyimino) alkyl]-2-benzoxazolones with sodium dithionite // *J. Prakt. Chem.* – 1989. – V. 331. – №. 6. – P. 1007-1010.
88. Romine J. L., Martin S. W., Meanwell N. A., Gribkoff V. K., Boissard C. G., Dworetzky S. I., Natale J., Moon S., Ortiz A., Yeleswaram S., Pajor L., Gao Q., Starrett, J. E. 3-[(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one, BMS-191011: Opener of large-conductance Ca²⁺-activated potassium (Maxi-K) channels, identification, solubility, and SAR // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – №. 3. – P. 528-542.
89. Itaya T., Harada T. 3-Methylisoguanosine: Synthesis and acidic hydrolysis of the glycosyl bond // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – V. 38. – №. 11. – P. 2971-2976.
90. Corbett D. F., Kaura A. C., Maycock C. D., Stoodley R. J. Studies related to penicillins. Part 23. Preparation of the *N*-phenylacetyl and *N*-triphenylmethyl derivatives of (3*R*, 4*R*)-3-amino-4-*t*-butylthioazetid-2-one // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1987. – P. 2009-2016.

91. Itaya T., Kanai T., Shimada M., Nishikawa T., Takada Y., Hozumi Y., Mory S., Saito T., Fujll T. Purines. LXXVII. An alternative synthesis of N6-demethylcaissarone from 9-methyl-8-oxoadenine by regioselective N(3)-methylation: Utilization of the N(7)-benzyl and N(1)-benzyloxy groups as control synthons // *Chem. Pharm. Bull.* – 1997. – V. 45. – №. 10. – P. 1601-1607.
92. Gatewood E. S. The action of alkali on substituted uric acids. I 1,3-Dimethyl-9-phenyl-uric acid // *J. Am. Chem. Soc.* – 1923. – V. 45. – №. 12. – P. 3056-3064.
93. Anderson W. K., Bhattacharjee D., Houston D. M. Design, synthesis, antineoplastic activity, and chemical properties of bis(carbamate) derivatives of 4,5-bis(hydroxymethyl)imidazole // *J. Med. Chem.* – 1989. – V. 32. – №. 1. – P. 119-127.
94. Kochkanyan R. O., Dmitruk T. A., Korzhenevskaya N. G., Lukanyuk S. S Controlled orientation of substitution in betaines. Synthesis and conformational analysis of new heterocyclic compounds with phosphorus // *J. Gen. Chem. USSR.* – 1985. – V. 55. – №. 1. – P. 195-200.
95. Villalgorido J. M., Linden A., Heimgartner H. Reactions of 2-monosubstituted 3-amino-2*H*-azirines with NH-acidic heterocycles // *Helv. Chim. Acta.* – 1992. – V. 75. – №. 7. – P. 2270-2282.
96. Otter B. A., Falco E. A., Fox J. J. Nucleosides. LXI. Transformations of pyrimidine nucleosides in alkaline media. IV. Conversion of 5-hydroxyuridines into imidazoline nucleosides // *J. Org. Chem.* – 1969. – V. 34. – №. 9. – P. 2636-2642.
97. Otter B. A., Sasson I. M., Gagnier R. P. New hydantoin synthesis via a reactive 5-oxo-6-methylenepyrimidine intermediate // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – №. 3. – P. 508-513.
98. Klásek A., Lyčka A., Holčápek M. Molecular rearrangement of 1-substituted 9*b*-hydroxy-3,3*a*,5,9*b*-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline-2,4-diones – an unexpected pathway to new indole and imidazolinone derivatives // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – №. 30. – P. 7059-7069.
99. Klásek A., Lyčka A., Holčápek M., Hoza I. New Approaches to the synthesis of 4-(2-aminophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ones and 3-ureidoindoles and a study of their interconversion // *Helv. Chim. Acta.* – 2008. – V. 91. – №. 2. – P. 354-370.
100. Wenska G., Skalski, B., Paszyc, S., Gdaniec, Z. Photochemistry of *N*-(pyrimidin-2-one-4-yl) pyridinium derivatives. The ring contraction of pyrimidinone into imidazolinone // *Can. J. Chem.* – 1995. – V. 73. – №. 12. – P. 2178-2184.

101. Quast H., Nahr U. Photochemische Stickstoff-Eliminierung aus 1-(1-Alkenyl)-4-*tert*-butyl-1,4-dihydro-5*H*-tetrazol-5-onen. Konkurrenz zwischen Methanol-Addition und Cyclisierung einer dipolaren Zwischenstufe // Chem. Ber. – 1984. – V. 177. – P. 2761-2778.
102. Dandepally S. R., Williams A. L. Microwave-assisted *N*-Boc deprotection under mild basic conditions using $K_3PO_4 \cdot H_2O$ in MeOH // Tetrahedron Lett. – 2009. – V. 50. – №. 9. – P. 1071-1074.
103. Lipshutz B. H., Huff B., Hagen W. Metalations of imidazoles: (Poly)functionalization and conversions to imidazolones // Tetrahedron Lett. – 1988. – V. 29. – №. 28. – P. 3411-3414.
104. Golding B. T., Bleasdale C., McGinnis J., Mueller S., Rees H. T., Rees N. H., Farmer P. B.; Watson W. P. The mechanism of decomposition of *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) in water and a study of its reactions with 2'-deoxyguanosine, 2'-deoxyguanosine 5'-monophosphate and d(GTGCAC) // Tetrahedron. – 1997. – V. 53. – №. 11. – P. 4063-4082.
105. Баранов В.В. Синтез новых биологически активных гликольурилов и тиогликольурилов: диссертация кандидата химических наук: 02.00.03 / Баранов Владимир Владимирович. - Москва, 2011.- 187 с.
106. Mobinikhaledi A., Amiri A. K. TMSCl-catalysed condensation of α -diketone compounds with urea/thiourea derivatives under solvent-free conditions // J. Chem. Sci. – 2013. – V. 125. – №. 5. – P. 1055-1062.
107. Takemura N., Kuninobu Y., Kanai M. Copper-catalyzed C–H alkoxylation of azoles // Org. Lett. – 2013. – V. 15. – №. 4. – P. 844-847.
108. König, J. and Cech, D. (1984), Kurze Originalmitteilungen: über die Bildung von Cyclonucleosiden des 2-Oxo-4-imidazolins. Z. Chem., 24: 209.
109. Broan C. J., Butler A. R., Reed D., Sadler I. H. Mechanistic studies in the chemistry of thiourea. Part 1. Reaction with benzil under alkaline conditions // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1989. – №. 7. – P. 731-740.
110. Biltz, H. Ueber die Methylderivate des Diphenylacetylendiureins // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1909. - V. 368. - № 3. – P. 243–261.
111. Biltz, H. Ueber die glycole und glycoläther der glyoxalone und über ihre isomerie // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1909. - V. 368. - № 1-2. – P. 156–242.
112. Witt D., Lagona J., Damkaci F., Fettinger J. C., Isaacs L. Diastereoselective formation of methylene-bridged glycoluril dimers // Org. Lett. – 2000. – V. 2. – №. 6. – P. 755-758.

113. Yamauchi Y, Ajami D., Lee J. Y., Rebek J. Deconstruction of capsules using chiral Sspacers // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2011. – V. 50. – №. 39. – P. 9150-9153.
114. Preisler P. W., Berger L. Oxidation-reduction potentials of thiol-dithio systems: thiourea-dormamidine sisulfide1 // *J. Am. Chem. Soc.* – 1947. – V. 69. – №. 2. – P. 322-325.
115. Sun S., Edwards L., Harrison P. Glycoluril as an efficient molecular template for intramolecular Claisen-type condensations // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1998. – №. 3. – P. 437-448.
116. Rahimizadeh M., Kam K., Jenkins S.I., McDonald R.S., Harrison P.H. Kinetics of glycoluril template-directed Claisen condensations and mechanistic implications // *Can. J. Chem.* – 2002. – V. 80. – №. 5. – P. 517-527.
117. Pryor K. E., Rebek J. Multifunctionalized glycolurils // *Org. Lett.* – 1999. – V. 1. – №. 1. – P. 39-42.
118. Ma D, Gargulakova Z., Zavalij P. Y., Sindelar V., Isaacs, L. Reasons why aldehydes do not generally participate in cucurbit[n]uril forming reactions // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – №. 9. – P. 2934-2941.
119. Stancl M., Gargulakova Z., Sindelar V. Glycoluril dimer isomerization under aqueous acidic conditions related to cucurbituril formation // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – №. 23. – P. 10945-10948.
120. Cao L. P., Meng X. G., Ding J. Y., Xi H. L., Wu A. X. The $R_2^2/8$ hydrogen-bonded supramolecular synthon in two novel glycoluril derivatives // *J. Chem. Crystallogr.* – 2011. – V. 41. – №. 3. – P. 425-429.
121. Wang J., Xiang J., Wu A., Meng X. Robust $R_2^2/8$ hydrogen bonded dimer for crystal engineering of glycoluril derivatives // *Cryst. Eng. Comm.* – 2013. – V. 15. – №. 46. – P. 10079-10085.
122. Johnson D. W., Palmer L. C., Hof F., Iovine P. M., Rebek, J. New supramolecular organization for a glycoluril: chiral hydrogen-bonded ribbons // *Chem. Commun.* – 2002. – №. 19. – P. 2228-2229.
123. Johnson D. W, Hof F., Palmer L. C., Martín T., Obst U., Rebek Jr, J. Glycoluril ribbons tethered by complementary hydrogen bonds // *Chem. Commun.* – 2003. – №. 14. – P. 1638-1639.

124. Lehn J.-M. Supramolecular chemistry. Concept and perspectives. / J.-M. Lehn. – Weinheim: Wiley-VCH, 1995. – 271 P.
125. Butler A. R., Leitch E. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 4. Reactions of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with benzil in acid solution // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1980. – №. 1. – P. 103-105.
126. Wu A., Fettinger J. C., Isaacs L. Glycoluril derivatives form hydrogen bonded tapes rather than cucurbit[n]uril congeners // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – №. 49. – P. 9769-9777.
127. Butler A. R., Leitch E. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 4. Reactions of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with benzil in acid solution // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1980. – №. 1. – P. 103-105.
128. Kravchenko A. N., Chegaev K. Y., Belyakov P. A., Maksareva E. Y., Lyssenko K. A., Lebedev O. V., Makhova N. N. Highly diastereoselective synthesis of 2-monosubstituted 1*R*, 5*S*(1*S*,5*R*)-glycolurils on the basis of *S*- and *R-N*-carbamoyl- α -amino acids // Mend. Commun. – 2003. – V. 13. – №. 6. – P. 269-271.
129. Kravchenko A. N., Belyakov P. A., Lyssenko K. A., Baranov V. V., Lebedev O. V., Makhova N. N. Synthesis of 1*S*,5*R*- and 1*R*,5*S*-glycolurils by diastereospecific α -ureidoalkylation of (*S*)/(*R*)-*N*-carbamoyl- α -amino acids with 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one // Mend. Commun. – 2004. – V. 14. – №. 6. – P. 253-255.
130. Baranov V. V., Kravchenko A. N., Belyakov P. A., Makhova, N. N. New generation of enantiomerically pure *N*- α -carboxyalkylglycolurils // Mend. Commun. – 2008. – V. 18. – №. 2. – P. 96-98.
131. Petersen, H. Synthesis of cyclic ureas by α -ureidoalkylation. // Synthesis. – 1973. – V. 5. – P. 243-292.
132. Duspara P. A., Matta, C. F., Jenkins, S. I., Harrison, P. H. Twisted amides: synthesis and structure of 1,6-dipivaloyl-3,4,7,8-tetramethyl-2,5-dithioglycoluril // Org. Lett. – 2001. – V. 3. – №. 4. – P. 495-498.
133. Schantl J. G., Lagoja I. M. 1-Arylamino-1*H*-imidazoles by "oxidative reduction" – conversion of 1-arylamino-2,3-dihydro-1*H*-imidazole-2-thiones // Heterocycles. – 1998. – V. 48. – №. 5. – P. 929-938.
134. Fernandez-Mejia C., Lazo-de-la-Vega, M. L. Biological effects of pharmacological concentrations of biotin // Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. – 2011. – V. 16. – №. 1. – P. 40-48.

135. Kamburg R. Method for neuroprotection with glycoluril derivatives: Patent US20080227838 A1. -2008.
136. Ananthan D., Shah S., Koya H. H., Patel A., Graziano S. Levamisole tainted cocaine: an emerging health issue //QJM. – 2014. – doi:10.1093/qjmed/hcu028
137. Langhammer S, Fiebig U., Kurth R., Denner J. Increased neutralizing antibody response after simultaneous immunization with Leucogen and the feline leukemia virus transmembrane protein // Intervirology. – 2010. – V. 54. – №. 2. – P. 78-86.
138. Maude R. J., Silamut K., Plewes K., Charunwatthana P., Ho M., Faiz M. A., Rahman R., Hossain M. A., Hassan M. A., Yunus E. B., Hoque G., Islam F., Ghose A., Hanson J., Schlatter J., Lacey R., Eastaugh A., Tarning J., Lee S. J., White N. J., Chotivanich K, Day N. P. J., Dondorp A. M. Randomized controlled trial of levamisole hydrochloride as adjunctive therapy in severe falciparum malaria with high parasitemia // J. I. D. – 2014. – V. 209. – №. 1. – P. 120-129.
139. Shawky M., Mohamed A. A., Hind M., Daoud E., Farouk M. Immunological effect of levamisole as immunostimulant in vaccination with bivalent oil adjuvant foot and mouth disease vaccine in sheep // J. Vet. Adv. – 2014. – V. 4. – №. 1. – P. 358-368.
140. Baranov V. V., Kravchenko A. N., Nelyubina Y. V. Synthesis of new ring-fused thiocarbamates by condensation of 2-thioxo- and 2-oxo-1,3-dialkyl-4,5-dihydroxy-4,5-diphenylimidazolidines with KSCN //Mend. Commun. – 2014. – V. 24. – №. 2. – P. 105-107.
141. Johnson, D. W., Palmer L. C., Hof F., Iovine P. M., Rebek J. New supramolecular organization for a glycoluril: chiral hydrogen-bonded ribbons // Chem. Commun. – 2002. – №. 19. – P. 2228-2229.
142. Kostyanovsky R. G., Lyssenko K. A., Kadorkina G. K., Lebedev O. V., Kravchenko A. N., Chervin I. I., Kostyanovsky V. R.. Chiral glycouril, 2,6-diethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione: spontaneous resolution, reactivity and absolute configuration // Mend. Commun. – 1998. – V. 8. – №. 6. – P. 231-233.
143. Kostyanovsky R. G., Lyssenko K. A., Kravchenko A. N., Lebedev O. V., Gul'nara K. K., Kostyanovsky V. R. Crystal properties of *N*-alkyl-substituted glycolurils as the precursors of chiral drugs // Mend. Commun. – 2001. – V. 11. – №. 4. – P. 134-136
144. Wu A., Fettinger J. C., Isaacs L. Glycoluril derivatives form hydrogen bonded tapes rather than cucurbit[n]uril congeners // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – №. 49. – P. 9769-9777.

145. Шамуратов Е. Б., Бацанов А. С., Стручков Ю. Т., Цивадзе А. Ю., Цинцадзе М. Г., Хмельницкий Л. И., Симонов Ю. А., Дворкин А. А., Лебедев О. В., Маркова Т. Б. Пространственное строение и спектры 1,4- и 1,6-диэтил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандионов-3,7 // Химия гетероцикл. соединений. – 1991. – Т. 7. – С. 937-941. [Shamuratov E. B., Batsanov A., Struchkov Y., Tsivadze A., Tsintsadze M., Khmel'nitsky L., Simonov Yu., Markova T. Steric structure and spectra of 2,6-diethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octa-3,7-diones and 2,8-diethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octa-3,7-diones // Chem. Heterocycl. Compd. – 1991–V. 7.– P. 937-941.].
146. Artuso E., Degani I., Fochi R., Magistris C. Preparation of mono-, di-, and trisubstituted ureas by carbonylation of aliphatic amines with *S,S*-dimethyl dithiocarbonate // Synthesis. – 2007. – V. 2007. – №. 22. – P. 3497-3506.
147. George M., Tan G., John V. T., Weiss R. G. Urea and thiourea derivatives as low molecular-mass organogelators // Chem. Eur. J.–2005. – V. 11. – №. 11. – P. 3243-3254.
148. Welcher R. P., Castellion M. E., Wystrach V. P. The preparation and reactions of 1-cyanoformamide // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – V. 81. – №. 10. – P. 2541-2547.
149. Henklein P. Jahrling R., Teybner H., Tietze H., Ott T. Synthesis of substituted urea compounds // Pharmazie. – 1989. – V. 44. – №. 3. – P. 225-226.
150. Fouladdel S., Khalaj A., Adibpour N., Azizi E. Synthesis and cytotoxicity of some biurets against human breast cancer T47D cell line // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20. – №. 19. – P. 5772-5775.
151. Tousignant W. F., Baker A. W. Reaction of Ethylene Oxide with Urea // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – №. 2. – P. 166-167.
152. Miyahara M., Nakadate M., Kamiya S. Cyclization of (2-hydroxyethyl) urea derivatives to give 3-nitroso-2-oxazolidinones under usual nitrosation conditions // Chem.Pharm. Bull. – 1985. – V. 33. – №. 2. – P. 497-502.
153. Katagiri N., Muto M., Nomura M., Higashikawa T., Kaneko C. Synthesis of nucleosides and related compounds. Part XX. Synthesis of carbocyclic nucleosides from 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ones: sodium borohydride-mediated carbon-nitrogen bond cleavage of five- and six-membered lactams // Chem. Pharm. Bull. – 1991. – V. 39. – №. 5. – P. 1112-1122.

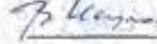
154. Baumgarten H. E., Chen P. Y., Taylor H. W., Hwang D. R. Reactions of amines. 20. Syntheses of racemic and optically active alkylhydrazines and *N*-acyl-, *N*-alkyl- and *N*-acyl-*N*-arylhydrazines // *J. Org. Chem.* – 1976. – V. 41. – №. 24. – P. 3805-3811.
155. Młostoń G., Mucha P., Urbaniak K., Broda K., Heimgartner H. Synthesis of optically active 1-(1-phenylethyl)-1*H*-imidazoles derived from 1-phenylethylamine // *Helv. Chim. Acta.* – 2008. – V. 91. – №. 2. – P. 232-238.
156. Whittle C. P. Copper-catalysed reaction of 2-chloroimidazoles and 2-chlorobenzimidazoles with dimethylamine // *Aust. J. Chem.* – 1980. – V. 33. – №. 7. – P. 1545-1551.
157. Brady O. L., Muers M. M. XXXI.—The methylation of the oximes of benzil. Part II. The monomethyl ethers of the benzildioximes // *J. Chem. Soc. (Resumed).* – 1930. – P. 216-226.
158. Stock H. W., Hetzheim A. Synthesis and reactivity of thiazol-2-yl-hydrazines // *Pharmazie.* – 1987. – V. 42. – №. 3 – P. 157-159.

7 ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ЕНИ ПГНИУ

д.г.м.н., доцент

 В.А. Наумов

« 30 » декабря 2013 г.

АКТ

о проведении испытаний на противомикробную активность новых химических соединений

В научно-исследовательской лаборатории «Бактерицид» ЕНИ ПГНИУ (лицензия № 59.55.11.001.Л.000031.05.08 от 08.05.2008 г. Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю) проведены испытания 12 новых химических соединений под шифрами АММ-292, АММ 312, АММ 313, АММ 331, АММ 332, АММ 356, АММ 357, АММ 378, АММ 383, АММ 393, АММ 395, АММ 452, синтезированных в ФГБУ науки Института органической химии им. Зелинского Н.Д. РАН. Противомикробную активность изучали на 2-х музейных условно-патогенных штаммах микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherichia coli* (штамм 1257), полученных в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России.

1. *Staphylococcus aureus* (штамм 906) – грамположительный, факультативный анаэроб, относящиеся к 4-ой группе патогенности по классификации микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека, простейших, гельминтов и ядов биологического происхождения по группам патогенности (приложение № 1 к СП 1.3.2322-08); растет на плотных питательных средах в виде гладких с ровными краями колоний с равномерной золотистой пигментацией. Условия выращивания 18-20 часов при $t = 37 \pm 1^\circ\text{C}$. При микроскопировании: однородные по величине кокки, расположенные в виде гроздьев с хорошо выраженной грамположительной окраской.

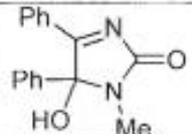
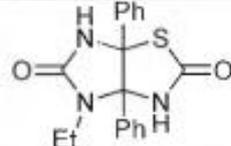
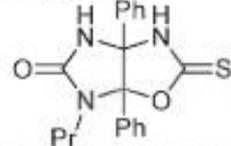
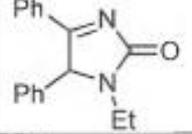
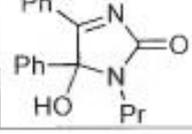
2. *Escherichia coli* (штамм 1257) – грамтрицательный факультативный анаэроб, относящийся к 4-ой группе патогенности по классификации микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека (приложение № 1 к СП 1.3.2322-08); растет на плотных питательных средах в виде плосковыпуклых колоний с ровными или слегка волнистыми краями. Условия выращивания 18-20 часов при $t = 37 \pm 1^\circ\text{C}$. При микроскопировании: грамтрицательная мелкая палочка со слегка закругленными концами и перетрихально расположенными жгутиками.

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений (Г.Н. Першин, 1971. с.109). Готовили исходные разведения микроорганизмов в физиологическом растворе из суточной агаровой культуры по оптическому стандарту мутности (ОСО) на 10 МЕ. Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \cdot 10^5$ микробных тел в 1 мл. Микробную взвесь вносили в приготовленные разведения препаратов в питательной среде. Предварительно все соединения растворяли в 0,5 мл диметилсульфида. Факт ингибирования (торможения роста) микробных клеток отмечали после 20-ти часового термостатирования при 37°C. Окончательные результаты фиксировали через 7 суток после высева на скошенный агар РПА. Максимально испытанная концентрация соединений соответствовала 1000,0 мкг/мл. Противомикробную (ингибирующую, бактерицидную) активность оценивали по минимально действующей концентрации.

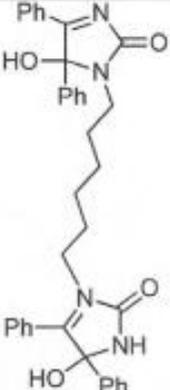
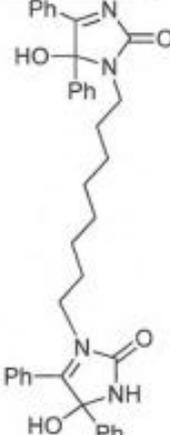
Результаты исследований представлены в таблице

Таблица.

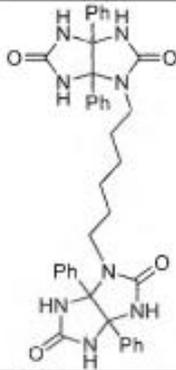
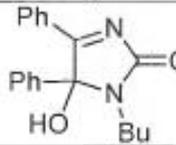
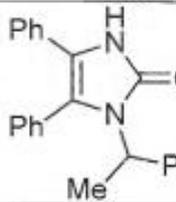
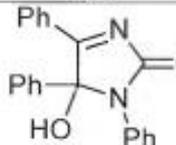
Результаты исследования противомикробных свойств новых химических соединений.

№ п/п	Шифр препаратов	Структурная формула	Противомикробная активность, мкг/мл			
			<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>	
			*МИК	**МБК	*МИК	**МБК
1	АММ292		-	-	500,0	1000,0
2	АММ312		-	-	-	-
3	АММ313		-	-	500,0	-
4	АММ331		-	-	-	-
5	АММ332		-	-	1000,0	-

Естественный институт ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
Научно-исследовательская лаборатория «Бактерициды»

6	AMM356		-	-	-	-
7	AMM357		-	-	-	-
8	AMM378		-	-	-	-

Естественновуучный институт ФГБОУ ВПО «Пермский государственньй национальньй исследовательский университет»
 Научно-исследовательская лаборатория «Бактериал»

9	AMM383		-	-	-	-
10	AMM393		-	-	-	-
11	AMM395		-	-	-	-
12	AMM452		-	-	-	-
13	Контроль среды РПБ		роста нет	роста нет	роста нет	роста нет
14	Контроль культуры		типичный рост	типичный рост	типичный рост	типичный рост
15	Контроль ДМСО		рост	рост	рост	рост

Примечание: Все препараты растворили в диметилсульфоксиде; "-" - отсутствие противомикробного действия в испытанных концентрациях; *МИК - минимальная ингибирующая концентрация; **МБК - минимальная бактерицидная концентрация.

Выводы:

Проведен скрининг 12-ти новых химических соединений на выявление противомикробных свойств. Данные представленные в таблице свидетельствуют:

1. отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях у 9-и соединений: АММ 312, АММ 331, АММ 356, АММ 357, АММ 378, АММ 383, АММ 393, АММ 395, АММ 452 как в отношении золотистого стафилококка, так и в отношении кишечной палочки;

2. Выявлен ингибирующий эффект в отношении золотистого стафилококка в концентрации 500,0 мкг/мл и 1000,0 мкг/мл у соединений под шифрами АММ 313 и АММ 332 соответственно;
3. Соединение АММ 292 тормозит рост золотистого стафилококка в концентрации 500,0 мкг/мл, гибель стафилококка наступает от воздействия концентрации соединения в 1000,0 мкг/мл (последнее подтверждено посевами на скошенную питательную среду).

И.о. зав. НИЛ «Бактерицид»

Ст. научный сотрудник



Баландина С.Ю.

Александрова Г.А